

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



## **Doença Inflamatória Intestinal**

**Papel dos medicamentos biológicos na terapêutica**

**Bruna Costa Castanheira**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



## **Doença Inflamatória Intestinal**

### **Papel dos medicamentos biológicos na terapêutica**

**Bruna Costa Castanheira**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutor Rui Manuel Amaro Pinto, Professor Auxiliar**

**2019**

## **RESUMO**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é atualmente um problema de saúde pública, cuja prevalência tem aumentado ao longo dos anos, prevendo-se que tal se continue a verificar. Esta patologia crónica que afeta de forma impactante a vida dos doentes não tem ainda etiologia conhecida. Contudo, acredita-se que a sua fisiopatologia resulte de uma interação entre uma predisposição genética, alterações da resposta imunitária, disfunção do epitélio e microbioma intestinal, e fatores ambientais envolventes.

O constante e aprofundado estudo acerca dos mecanismos envolvidos nesta doença têm permitido a evolução da terapêutica da DII. Como consequência da mesma, surgiram os medicamentos biológicos. Estes têm revolucionado o tratamento desta patologia, sobretudo nos casos em que esta se manifesta de forma mais agressiva, pelo facto de demonstrarem grande eficácia e benefício clínico elevado num menor período de tempo, quando comparados com a terapêutica convencional, sendo por isso recomendada a sua utilização cada vez mais precoce na gestão da DII. Todavia, muitos clínicos ainda se sentem reticentes no uso destes fármacos derivado à incerteza dos seus efeitos a longo prazo, do mecanismo de ação destes ainda não ser exato e aos seus custos dispendiosos.

No que concerne ao futuro desta terapêutica, este adivinha-se próspero uma vez que se encontram em desenvolvimento não só novos biológicos como outras moléculas pertinentes. Além disso, o aparecimento dos medicamentos biossimilares por forma a reduzir os elevados custos dos medicamentos biológicos, parece conduzir a um maior acesso destes tratamentos. Assim, prevê-se que o leque de opções se torne maior nos próximos anos, o que permitirá colmatar lacunas ainda existentes nesta terapêutica, oferecendo assim um maior número de tratamentos disponíveis para estes doentes.

O farmacêutico, sendo um profissional de saúde próximo do doente, tem um papel fulcral na gestão da DII, estando envolvido em todas as etapas da mesma. Deste modo, tem a capacidade de fornecer e esclarecer toda a informação necessária ao doente enquanto se demonstra disponível e atento a todas as dimensões que esta doença comporta.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Medicamentos Biológicos, Agentes Anti-TNF $\alpha$ .

## **ABSTRACT**

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a public health issue with a growing prevalence and expected continuous increase. The ethiology of this chronic disease that impacts deeply the life quality of patients is still unknown. Nevertheless its pathophysiology is believed to result from an interaction between a genetic predisposition, modifications of immune response, dysfunction of intestinal epithelium and microbiome and environmental factors.

The constant and in-depth study of the mechanism involved in this disease has allowed the evolution of IBD therapy, resulting on the development of biological drugs. They have revolutionized the treatment of IBD, especially on the most aggressive manifestations, due to the fact that they showed a substantial efficacy and vast clinic benefit in a short period of time, when compared with conventional therapy. Consequently, it is recommended to use them more frequently in early stages of the disease. However, many clinicians still feel reluctant about the utilization of these drugs considering that the long-term effects and the exact mechanism of action are not fully known and their costs are very expensive.

The future of this therapy appears to be prosperous since not only new biological but also new interesting drugs are under development. In addition, the appearance of biosimilar drugs in order to reduce the high costs of biological drugs seems to provide an increased access to these treatments. Therefore the range of therapeutic options is expected to increase in the coming years allowing the fulfilment of the existing gaps in this therapy, thus offering more available treatments for these patients.

The pharmacist, being a health professional close to the patient, has a key role on the management of IBD, and therefore is involved in all the stages. It has the ability to provide and clarify every necessary information whilst being vigilant and aware to every dimension of these disease.

**KEYWORDS:** Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Biological Drugs, Anti-TNF $\alpha$  Agents.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Rui Pinto, pela sua disponibilidade e atenção prestada durante a realização da presente monografia e pelo seu exemplo profissional.

Aos amigos que a faculdade me trouxe, que tornaram este percurso muito mais feliz e com muito mais sabor. De forma especial, ao Soveral, à Ruca, à Rita, à Joana e à Carolina.

Ao André, meu grande amigo, que sempre me incentivou a ser melhor não só académica como pessoalmente, e que foi uma ajuda preciosa na redação desta monografia.

À Catarina, a minha melhor amiga, que me acompanha desde o primeiro dia desta aventura. Agradeço a presença constante nos momentos mais e menos felizes, nas muitas horas de estudo e também nas de descontração. Agradeço por nunca ter desistido de mim e por me retirar da minha zona de conforto para me fazer crescer e ser melhor. Agradeço por todo o caminho que fizemos juntas e que assim continuemos para esta nova fase das nossas vidas.

Aos amigos de uma vida, ao Ricardo, ao Nilen, ao Luís, à Daniela e ao Lutércio, que contribuíram de forma gratificante para conseguir chegar ao fim deste percurso. Agradeço por todos os momentos em que renovaram as minhas energias para que conseguisse continuar, pela paciência que sempre tiveram para mim e pelo apoio incansável.

À minha família, pelo carinho e incentivo constante. De forma muito especial, aos meus avós que estiveram sempre presentes no meu percurso académico de forma exemplar e a quem devo grande parte da pessoa que hoje sou. Agradeço todo o amor e sabedoria que me dão. À minha madrinha e à minha prima Liliana, também sempre presentes com o seu apoio inigualável. Aos primos Filipa e Gonçalo, que sempre me acompanharam e apoiaram.

Ao Tiago, que tantas vezes acreditou por mim que seria capaz de finalizar esta etapa. Agradeço toda a paciência e por me inspirar a seguir a minha vocação. Agradeço profundamente toda a compreensão, humor e amor.

À minha irmã, a companheira de todas as horas, que acompanhou em primeira linha toda esta jornada, a que primeiro me consolou quando necessário e festejou todas as pequenas vitórias. Agradeço o teu grande exemplo e por seres o presente mais bonito que a vida me deu.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou. Agradeço por tornarem os desafios mais fáceis de ultrapassar e as dores mais leves de suportar. Agradeço por serem o meu primeiro e mais forte apoio e por me amarem de forma incondicional. Agradeço eternamente esta herança.

## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

**5-ASA** – Ácido 5-Aminossalicílico/Mesalazina

**6-MP** – 6-Mercapturina

**6-TP** – 6-Tioguanina

**ADAbs** – Anticorpos Anti-Fármacos

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico

**ARN** – Ácido Ribonucleico

**ATG** – Autofagia

**AZA** - Azatriopina

**CARD** – Domínio de Recrutamento de Caspase

**CsA** – Ciclosporina A

**CU** – Colite Ulcerosa

**DC** - Doença de Crohn

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**DII** – Doença Inflamatória Intestinal

**DINC** – Doença Inflamatória Intestinal Não Classificada

**DLG** – *Discs Large MAGUK scaffold*

**ECCO** – *European Crohn's and Colitis Organisation*

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**IgG** – Imunoglobulina G

**IL** – Interleucina

**INF** – Interferão

**INFARMED, IP** – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P.

**IRGM** – *Immunity-related GTPase family M protein*

**IV** - Intravenoso

**JAK** – Janus Cinase

**MadCAM** – Molécula de Adesão Celular de Mucosa

**MAP** – *Mitogen Activated Protein*

**MDR** – Gene de Resistência Multi-Fármacos

**mTNF** – Fator de Necrose Tumoral transmembranar

**MTX** - Metotrexato

**NK** – Célula *Natural Killer*

**NFκB** – Fator de Transcrição Nuclear κB

**NOD** – Domínio de oligomerização do nucleótido

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PPAR** – *Peroxisome proliferator-activated receptor*

**QV** – Qualidade de Vida

**QVRS** - Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

**SC** - Subcutâneo

**STAT** – Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição

**sTNF** – Fator de Necrose Tumoral solúvel

**TAC** - Tacrolimus

**TGF** – Fator de Transformação de Crescimento

**Th** – Célula T efetora

**TNF** – Fator de Necrose Tumoral

**TNFS** – Superfamília do Fator de Necrose Tumoral

**Treg** – Célula T Reguladora

**VCAM** – Proteína de Adesão Celular Vascular

## ÍNDICE GERAL

<b>CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....</b>	<b>12</b>
<b>I. Enquadramento Histórico.....</b>	<b>13</b>
<b>II. Etiologia e Patogenia.....</b>	<b>13</b>
II.I. <i>Suscetibilidade Genética</i> .....	14
II.II. <i>Sistema Imunitário</i> .....	15
II.III. <i>Microbioma e Epitélio Intestinal</i> .....	16
II.IV. <i>Fatores ambientais</i> .....	17
<b>III. Classificação.....</b>	<b>18</b>
<b>IV. Manifestações .....</b>	<b>19</b>
<b>V. Diagnóstico .....</b>	<b>20</b>
<b>VI. Epidemiologia.....</b>	<b>20</b>
VI.I. <i>Doença de Crohn e Colite Ulcerosa no Mundo</i> .....	20
VI.II. <i>Doença de Crohn e Colite Ulcerosa na Europa</i> .....	22
VI.III. <i>Doença de Crohn e Colite Ulcerosa em Portugal</i> .....	22
<b>VII. Impacto na Saúde Pública .....</b>	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO II: TERAPÊUTICA CONVENCIONAL DA DOENÇA</b>	
<b>INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....</b>	<b>25</b>
<b>I. Objetivos da Terapêutica .....</b>	<b>26</b>
<b>II. Classes Farmacológicas .....</b>	<b>26</b>
II.I. <i>Aminossalicilatos</i> .....	26
II.II. <i>Corticosteróides</i> .....	27
II.III. <i>Imunomoduladores</i> .....	28
II.IV. <i>Antibióticos, Pro e Prebióticos</i> .....	30
<b>CAPÍTULO III: TERAPÊUTICA BIOLÓGICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA</b>	
<b>INTESTINAL .....</b>	<b>33</b>
<b>I. Introdução à Terapêutica Biológica.....</b>	<b>34</b>
<b>II. Classes Farmacológicas .....</b>	<b>35</b>



<b>II.I. ANTI-TNF<math>\alpha</math></b> .....	35
<b>A. Mecanismo de Ação</b> .....	35
<b>B. Medidas a adotar prévias ao início de Terapêutica Anti-TNF<math>\alpha</math></b> .....	36
<b>C. Medicamentos Biológicos</b> .....	37
<b>C.I. Infliximab</b> .....	37
<b>C.II. Adalimumab</b> .....	40
<b>C.III. Golimumab</b> .....	43
<b>II.II. Inibidores de Integrinas</b> .....	45
<b>A. Mecanismo de Ação</b> .....	45
<b>B. Medicamentos Biológicos</b> .....	45
<b>B.I. Vedolizumab</b> .....	45
<b>II.III. Inibidores da IL-12 e IL-23</b> .....	48
<b>A. Mecanismo de Ação</b> .....	48
<b>B. Medicamentos biológicos</b> .....	49
<b>B.I. USTECINUMAB</b> .....	49
<b>III. Medicamentos Biossimilares</b> .....	50
<b>IV. Normas de Orientação Clínica</b> .....	53
<b>IV.I. Doença de Crohn</b> .....	53
<b>IV.II. Colite Ulcerosa</b> .....	54
<b>IV.III. Em Portugal</b> .....	57
<b>V. Eficácia da Terapêutica biológica</b> .....	57
<b>V.I. Eficácia a Longo Prazo</b> .....	58
<b>V.II. Terapias Step-Up e Top-Down</b> .....	59
<b>V.III. Perda de Resposta</b> .....	60
<b>V.I. Segurança da Terapêutica Biológica</b> .....	63
<b>V.I.I. Infecções</b> .....	63
<b>V.I.II. Neoplasias</b> .....	64
<b>V.II. Custos da Terapêutica Biológica</b> .....	65

<b>CAPÍTULO IV: O FUTURO DA TERAPÊUTICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....</b>	<b>68</b>
<b>CAPÍTULO V: O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....</b>	<b>71</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>90</b>
<b>A1. Tabela 2 - Citocinas com possível envolvimento na patogénese da Doença Inflamatória Intestinal .....</b>	<b>91</b>
<b>A2. Tabela 3 - Classificações de Viena, Montreal e Paris em relação à Doença de Crohn. ....</b>	<b>92</b>
<b>A3. Tabela 4 – Classificação de Montreal e Paris em relação à Colite Ulcerosa.....</b>	<b>93</b>
<b>A.4. Figura 10 – Incidência Mundial da Doença de Crohn entre 1990 e 2016.....</b>	<b>94</b>
<b>A.5. Figura 11 – Incidência Mundial da Colite Ulcerosa entre 1990 e 2016 .....</b>	<b>94</b>
<b>A.6. Figura 12 – Prevalência Mundial da Doença de Crohn entre 1990 e 2016.....</b>	<b>95</b>
<b>A.7. Figura 13 – Prevalência Mundial da Colite Ulcerosa entre 1990 e 2016.....</b>	<b>95</b>
<b>A.8. Figura 14 – Prevalência da Doença Inflamatória Intestinal nos 20 distritos portugueses no ano de 2007, estimada por um modelo fármaco-epidemiológico.....</b>	<b>96</b>

## ÍNDICE DE IMAGENS

<b>Figura 1</b> - Ilustração da múltipla e complexa etiologia da DII .....	14
<b>Figura 2</b> - Ilustração da Doença de Crohn e Colite Ulcerosa.....	19
<b>Figura 3</b> - Representação do anticorpo monoclonal Infliximab.....	37
<b>Figura 4</b> - Representação do anticorpo monoclonal Adalimumab.....	41
<b>Figura 5</b> - Representação da interação entre o anticorpo monoclonal Vedolizumab, da integrina $\alpha 4\beta 7$ e do seu ligado MadCAM-1 .....	46
<b>Figura 6</b> - Exibição da interação entre o anticorpo monoclonal Ustekinumab e o respetivo alvo terapêutico .....	49
<b>Figura 7</b> - Representação de um medicamento biológico de referência e o seu biossimilar ..	51
<b>Figura 8</b> - Possível algoritmo de prática clínica, baseado em guidelines para DII nas situações descritas .....	56
<b>Figura 9</b> - Esquema de decisão terapêutica após perda de resposta a um medicamento biológico anti-TNF $\alpha$ , considerando as concentrações de medicamento e anticorpos neutralizantes do mesmo, utilizando o método reativo de monitorização terapêutica de fármacos .....	62

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Medicamentos de classes farmacológicas distintas a serem atualmente desenvolvidos para o tratamento da DII.....	69
---	----

## **CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO À DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

## **I. Enquadramento Histórico**

Desde sempre que a medicina se interessou sobre o estudo da doença inflamatória intestinal. Esta foi descrita por Morgagni, no século XVIII, não reconhecendo no entanto a distinção entre a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Na verdade, o que constava nos seus estudos era sim a descrição da DC (1).

Muitos foram os relatos que se sucederam, como os de Fenwick (1889), Dalziel (1913, publicando a primeira série de casos da DC), Weiner (1914), Moschowitz (1923), Wilensky (1927) e Goldfarb e Suissman (1931). Posteriormente, Lockhart-Mummery e Morson descrevem a colite granulomatosa, a qual afeta essencialmente o colon, estabelecendo então a distinção fenotípica da Colite Ulcerosa (1,2).

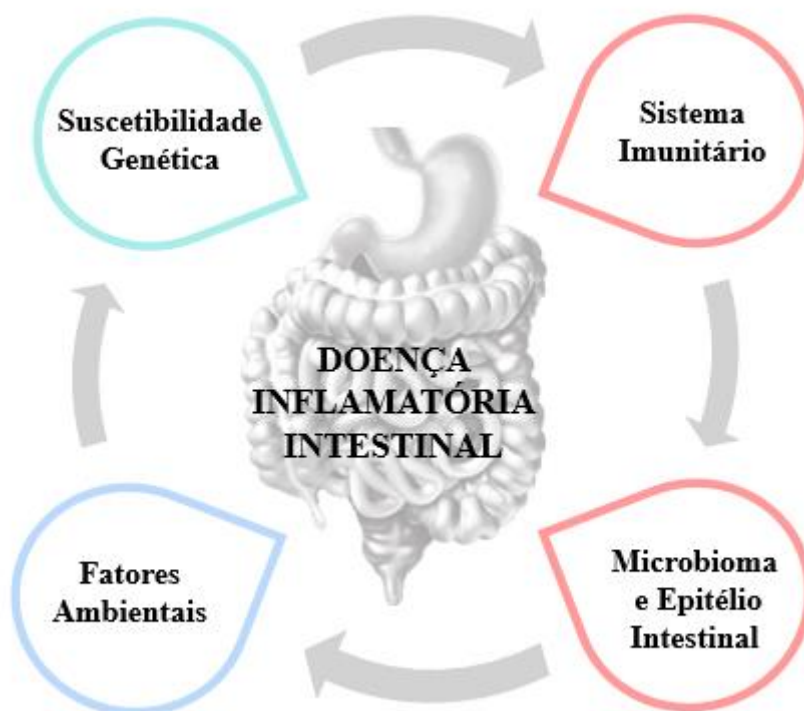
É o artigo publicado em Outubro de 1932 no “*Journal of the American Medical Association*” elaborado por Burril B. Crohn (1884-193), Leon Ginzburg (1808-1988) e Gordon D. Oppenheimer (1900-1974) que marca a história da DC (2).

A CU foi o primeiro subtipo a ser identificado e caracterizado dentro da DII. Remontam ao tempo da Grécia antiga as primeiras discussões e descrições acerca da origem de diarreia crónica. Só em 1859, Sir Samuel Wilks utilizou pela primeira vez o termo “Colite Ulcerosa” por forma a descrever uma patologia semelhante à que é reconhecida hoje em dia. O ano de 1909 foi fulcral para a história da CU, uma vez que foram discutidos e descobertos aspetos essenciais desta patologia (2).

## **II. Etiologia e Patogenia**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) caracteriza-se por ser um conjunto de doenças crónicas inflamatórias idiopáticas que afetam o trato gastrointestinal. Divide-se em dois subtipos principais, Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, que diferem a nível do fenótipo, extensão e progressão da doença. Existe ainda um outro subtipo designado de Doença Inflamatória Intestinal Não Classificada (DINC), sendo que neste grupo se inserem os doentes que não se incluem nos subtipos referidos, sendo mais comum nas crianças (3,4).

Atualmente, ainda não é exata a etiologia da DII. A hipótese que melhor tentar explicar a patogénese da mesma, envolve uma complexa interação de quatro parâmetros distintos, sendo eles a suscetibilidade genética, o sistema imunológico, o microbioma e o epitélio intestinal e fatores ambientais [Figura 1]. Um indivíduo geneticamente suscetível desenvolve assim uma resposta imunológica desequilibrada relativamente à flora microbiana, onde fatores ambientais podem despoletar o início da patologia (5–8).



**Figura 1** – Ilustração da múltipla e complexa etiologia da DII. Adaptado de (9,10).

### II.I. *Suscetibilidade Genética*

Vários são os estudos que tentam entender de que forma e qual a influência que a carga genética assume nestas patologias. Observa-se que parentes diretos de indivíduos com DII possuem maior risco de desenvolver a doença. Este fenómeno verifica-se mais predominantemente na DC que na CU (11).

Consequência de estudos realizados, foram identificados 163 *loci* associados à DII, 110 dos quais relacionados com ambos os subtipos, 30 relacionados com a DC e 23 relacionados com a CU (12). Recentemente, foram identificados 38 novos *loci* num estudo desenvolvido com indivíduos de descendência europeia e não europeia (13).

O primeiro gene identificado relacionado com a DC foi o CARD15, também designado NOD2. Localizado no cromossoma 16, funciona como um sensor intracelular para peptidoglicanos bacterianos (5,14). As suas mutações têm como consequências uma ineficaz eliminação bacteriana, a proliferação de bactérias comensais e uma desregulação da resposta imunitária (7,8). No entanto, a influência deste gene no risco de desenvolvimento da DC é verificado predominantemente em indivíduos com antecedência europeia (8,15). Associados à DC, existem outros genes como o ATG16L1 e o IRGM, ambos relacionados com o processo de autofagia, mecanismo envolvido na homeostasia celular (5,8,14,15); o gene TNFS15 codifica uma proteína pró-inflamatória que origina uma *upregulation* de produção de citocinas

pró-inflamatórias, estimula células T efetoras (Th) e origina células T reguladoras (Treg) disfuncionais, inibindo também as Treg já existentes (8).

Relativamente à CU, a sua patogenia encontra-se associada à região do cromossoma 12q15 que engloba os genes IL-26 e INF $\gamma$  e à região 1q32 pertencente ao gene IL-10. Outra das associações prende-se com a região do complexo major de histocompatibilidade classe 2 que se encontra próxima da cadeia  $\alpha$ , que apresenta envolvimento na suscetibilidade genética da CU. No entanto, este complexo também se encontra associado à DC mas de forma menos significativa (8,14,15).

Como já referido, existem genes que estão associados a ambos os subtipos de DII, estando incluídos os genes relacionados com a via de sinalização da IL-23 como IL23R, IL12B, JAK2 e STAT3 (5,14,15); o gene DLG5, que codifica uma proteína *scaffold* interveniente na manutenção da integridade epitelial e o gene MDR1, que codifica a glicoproteína-P 170 interveniente no transporte celular (7).

## II.II. *Sistema Imunitário*

A resposta exacerbada verificada nos doentes com DII é influenciada pelas respostas imunes inata e adaptativa (5,7).

Estudos demonstram que existe uma alteração das células inatas (macrófagos e células dendríticas) bem como dos recetores NOD2 e TLRs (6,11,16,17). Recentemente tem-se vindo também a associar à patogénese da DII as células linfóides inatas (18). Na fase ativa desta doença, observa-se uma infiltração significativa na lâmina própria quer de células imunitárias inatas, como macrófagos (6,7), neutrófilos (17), células dendríticas (6,7) e células T *natural killer* (NKT), quer de células imunitárias adaptativas, células T e B (15).

Em indivíduos com DII, existem fenómenos que contribuem para que exista uma maior exposição a antígenos bacterianos. É desencadeada uma resposta, levando a que as células imunitárias inatas elevem a sua produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 e de quimiocinas. A par disto, as células T imaturas diferenciam-se em células T efetoras (Th1, Th2, Th17) e células NKT, sendo esta diferenciação promovida pelas células dendríticas. Como consequência destes fenómenos, ocorre uma expansão expressiva da lâmina própria. Ao contrário do que se verifica em indivíduos saudáveis, não existe um balanço homeostático entre células Th e Treg, mas sim um predomínio das células Th. Devido à superior produção de quimiocinas, ocorre um recrutamento aditivo de leucócitos que perpetuam o ciclo inflamatório (11,15).

Relativamente à imunidade adquirida, tradicionalmente se associava à DC uma resposta mediada pelas células Th1 e à CU uma resposta mediada pelas células Th2. No entanto, a descoberta das células Th17 veio alterar este paradigma. As células Th1 são produtoras de INF- $\gamma$  e a sua diferenciação é promovida pelas IL-12 e IL-27, produzidas pelas células apresentadoras de antígenos. Já as células Th17, produtoras de IL-17, IL-21, IL-22, diferenciam-se através da secreção de IL-6, TGF $\beta$  e IL-23, também estas produzidas por células apresentadoras de antígenos. Nos doentes com DC, verifica-se um aumento de INF- $\gamma$ , IL-12, IL-22 e IL-17. Apesar desta última estar presente em ambos os casos de DII, encontra-se mais fortemente associada à DC. Assim, atualmente pensa-se que a patogénese da DC resulta de uma resposta complexa composta por células Th1 e Th1/Th17 (7,16,17). Quanto à CU, esta torna-se mais difícil de caracterizar. Acredita-se que a sua resposta imune adquirida seja mediada por uma resposta atípica das células Th2, uma vez que existe uma produção elevada de IL-13 e INF- $\gamma$  enquanto os níveis de IL-4 e IL-5 demonstram ser inconstantes. Para além disso, verificou-se que as células NKT podem ter influência na patogénese da CU, pela sua produção de IL-13 (7,17,19) [Consultar Anexo 1 – Tabela 2]. As células Treg assumem grande importância na homeostase intestinal. Embora o seu papel na DII não se encontre totalmente esclarecido, existem estudos que associam a patogenia desta doença a uma função deficiente e insuficiente desta população celular (14,17). Verifica-se também uma ativação alterada das células B em ambos os subtipos da DII (17,20).

### II.III. *Microbioma e Epitélio Intestinal*

O microbioma intestinal, que compreende todos os microrganismos que estão localizados no intestino, assume várias funções importantes no metabolismo e fisiologia humana. Entre as suas funções, podem ser destacadas: a absorção de nutrientes e a síntese de vitaminas, a regulação do metabolismo energético e o seu papel no sistema imunitário (15,21). Existem aproximadamente 1150 espécies bacterianas identificadas, sendo que cada indivíduo possui somente 160 espécies (5).

Verificou-se que nos doentes de DII, o microbioma intestinal, quer em zonas lesadas quer em zonas não lesadas, apresenta uma diminuição da biodiversidade (5,21,22). No intestino de um indivíduo saudável, as espécies *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, produtoras de substratos metabólicos intestinais, são predominantes. No entanto, em doentes com DC tal não se verifica, existindo uma significativa diminuição destas duas espécies e também de *Faecalibacterium* e *Roseburia* enquanto se verifica uma sobreexpressão de *Enterobacteriaceae* e *Ruminococcus gnavus* (5,14,21,23). Já na CU, verifica-se uma diminuição das espécies de *Clostridium*, um



aumento de *Escherichia coli* e de subespécies de *Desulfovibrio*, observando-se também a presença de *Fusobacterium varium*, espécie bacteriana com capacidades invasivas (5,14,23).

O epitélio intestinal, barreira protetora e seletiva, parece exercer um papel importante na patogênese da DII (24,25). Nesta estão envolvidas modificações da camada mucosa, onde na CU esta se encontra diminuída existindo também uma redução do número de células caliciformes (6,24); produção ineficiente de péptidos antimicrobianos, defensinas, pelas células de Paneth (15,24); alterações das junções epiteliais, sobretudo das *Tight Junctions* que são desreguladas por ação de citocinas pró-inflamatórias (como INF $\gamma$  e TNF $\alpha$ ) levando ao comprometimento da sua função barreira e consequente aumento da permeabilidade, observado em doentes com DII (15,24,25). No entanto, existe alguma dificuldade em compreender se estas alterações são causas ou consequências do estado inflamatório (15,24).

Para além dos apresentados, existem outros tipos de disfunção epitelial que podem estar na origem da inflamação intestinal. Deficiências no desenvolvimento ou proliferação de células epiteliais, no restabelecimento epitelial após lesão, no *stress* do retículo endoplasmático e na adesão da célula à matriz (15).

#### II.IV. *Fatores ambientais*

Entender de que forma os fatores ambientais influenciam o início da DII e qual o seu papel na patogênese da doença poderiam auxiliar na redução do risco de se desenvolver esta patologia e nos indivíduos já doentes, existir a oportunidade do seu percurso clínico ser mais ameno. Para além disto, poderiam ser identificados novos alvos terapêuticos (26).

São vários os fatores estudados que podem estar associados à patogênese da DII: hábitos tabágicos, alterações na dieta, *stress*, modificações no ciclo de sono, uso de antibióticos e fármacos anti-inflamatórios não esteroides, toma de contraceptivos orais, ocorrência de infeções, amamentação, tipo de parto, apendicectomia, níveis de vitamina D, consumo de chá ou café e exposição a poluentes (26–28). No entanto, alguns dos fatores mencionados apresentam dados pouco uniformes quanto à sua relação com o desenvolvimento da DII.

Pensa-se que este parâmetro possa ser fundamental para a compreensão da etiologia desta doença. No entanto, existe uma grande dificuldade de reproduzir em humanos os resultados promissores verificados em estudos animais, uma vez que se torna complexo testar todos estes possíveis fatores isoladamente por forma a observar a existência de causalidade e estudar possíveis mecanismos patogénicos (27).

### III. Classificação

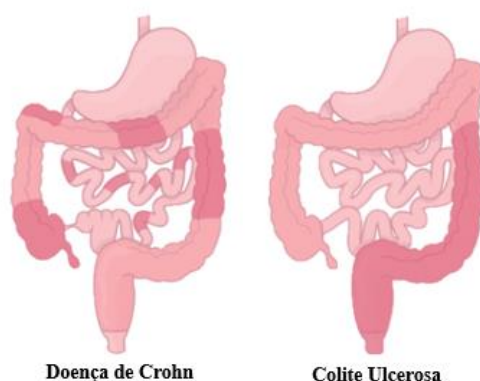
A DC, atualmente é descrita como uma doença inflamatória transmural que pode afetar todo o trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, sendo que as regiões mais comumente afetadas são o íleo e o cólon. Dado que se trata de uma doença tipicamente descontínua, existem zonas saudáveis intercaladas com zonas lesadas, originando as chamadas “*skip areas*” ou “*skip lesions*” (4,29) [Figura2].

De forma a sistematizar a DII, existiram três classificações principais, no que diz respeito à DC. A primeira classificação data de 1991, em Roma, onde se baseava em parâmetros como a localização anatômica, a história cirúrgica e comportamento clínico (inflamatório, penetrante ou estenosante). No entanto, esta classificação não demonstrou ser de fácil aplicabilidade na prática clínica. Desta forma, surge a classificação de Viena, em 1998, como uma reavaliação da classificação anterior. Esta passa a ter em conta a idade do doente (A) a localização (L) e o padrão da doença (B). A classificação de Montreal, em 2005, surge também como uma revisão da anterior, onde não são alteradas as categorias propostas, existindo sim uma modificação interna das mesmas. (30,31). Mais recentemente, verificou-se que existia uma falha na classificação de Montreal em relação à população pediátrica, uma vez que se constatou que existe uma dinâmica e fenótipos da DII característicos desta população. É por isso proposta, em 2011, a classificação de Paris, onde existem alterações nos três principais parâmetros já estabelecidos, sendo estas suportadas por evidência científica (31,32) [Consultar Anexo 2 - Tabela 3].

Contrariamente à DC, a CU caracteriza-se como sendo uma doença inflamatória limitada principalmente à mucosa do reto (em 95% dos casos) e do cólon, podendo este ser afetado em parte ou na sua totalidade, de forma contínua e gravidade variável (29,33) [Figura 2].

A CU apenas surge categorizada em 2005 com a classificação de Montreal, inicialmente quanto à sua extensão e posteriormente quanto à sua gravidade (30). Esta última classificação surge após se ter verificado que a natureza dinâmica da doença era uma limitação da classificação anterior (30). Tal como aconteceu para a DC, também na CU a classificação de Montreal se mostrou insuficiente para classificar a DII na população infantil. Assim, ambas as classificações em que a CU é categorizada foram adaptadas para esta população, sendo que é

adicionada na extensão mais uma subcategoria (E4) e a gravidade fica reduzida a duas subcategorias (S0 e S1) (32) [Consultar Anexo 3 - Tabela 4].



**Figura 2** – Ilustração da Doença de Crohn e Colite Ulcerosa. Adaptado de (34).

#### **IV. Manifestações**

Apesar de apresentarem aspetos clínicos semelhantes, a DC e CU possuem sinais e sintomas característicos.

Na DC, o diagnóstico é muitas vezes tardio devido à subtileza dos sintomas. Estes variam consoante a localização, extensão e gravidade. A nível gastroduodenal há presença de disfagia, náusea e emese. Quando existe envolvimento do íleo-cólon, a dor é normalmente pós-prandial, existe uma sensibilidade no quadrante inferior direito e ocorre inflamação. Ocorrendo doença extensa no intestino delgado esta é acompanhada por anorexia, diarreia, perda de peso e dor abdominal difusa. Se a zona afetada for a do cólon, os sintomas podem assemelhar-se aos da CU, existindo uma dor abdominal inferior associada à presença de diarreia com sangue e muco (33). Complicações da DC incluem fissuras ou fístulas, abscessos e estenoses, podendo causar obstrução intestinal (29). Muitos dos doentes de DC apresentam também deficiências nutricionais ou patologias relacionadas com a má-absorção, podendo também resultar noutra tipo de complicações (35).

Quanto à CU, esta é tipicamente diagnosticada mais precocemente dado que um dos seus sintomas característicos é a presença de sangue e muco nas fezes, deixando o doente alerta. Associada a este sintoma ocorrem cólicas abdominais inferiores. Quanto à dor abdominal presente, varia consoante a extensão envolvida. Esta encontra-se no quadrante inferior esquerdo na CU distal, podendo afetar todo o abdómen caso se verifique a existência de pancolite (33,35). Opostamente ao que acontece na DC, na CU a existência de abscessos das criptas são mais

comuns, uma vez que não se encontram envolvidas zonas mais profundas da parede intestinal (29).

Ambas apresentam também sintomas extraintestinais como febre, perda de peso, atraso no crescimento e maturação sexual em crianças, artralguas e artrites, complicações oftálmicas, osteoporose, lesões mucocutâneas, coagulopatias, doença hepato-pancreato-biliar, renal e neurológica, manifestações cardiovasculares, pulmonares e urogenitais (33,36).

## **V. Diagnóstico**

O diagnóstico da DII pode tornar-se complexo, visto que existem outras patologias que podem assemelhar-se a ela ou agrava-la, caso esta já esteja instalada. Estas patologias podem ter origem infecciosa, provocada por bactérias, vírus, fungos ou parasitas ou origem não infecciosa, podendo a causa ser inflamatória, maligna, tóxica ou vascular (37,38).

Por não existir um diagnóstico definitivo para a DII, este resultará de uma combinação de vários parâmetros. Na DC, resulta da observação e análise da história e apresentação clínica, de testes laboratoriais, estudos radiológicos e histológicos e avaliação endoscópica. O diagnóstico clínico da CU é comprovado por avaliação endoscópica e estudos histológicos (33,37,38).

## **VI. Epidemiologia**

### **VI.I. *Doença de Crohn e Colite Ulcerosa no Mundo***

A nível global, existe uma escassez de dados epidemiológicos que traduzam a realidade acerca da DII. Esta deve-se a um conjunto de variados fatores, como as diferenças existentes nos sistemas de saúde e sua acessibilidade em todo o mundo, a dificuldade em obter um diagnóstico final correto, aos estilos de vida, a fatores de risco e até diferenças metodológicas. Apesar destas limitações, a incidência e a prevalência da DC e da CU têm vindo a aumentar ao longo do tempo (39–41).

Considera-se que a DII surgiu e acompanhou a industrialização da sociedade, sendo por isso vista como uma doença moderna. Visto que esta revolução ocorreu sobretudo em países ocidentais, desde o século XX que se verifica uma incidência e prevalência superiores nesta região. Neste grupo estão incluídos a Europa, a América do Norte e também a Oceânia. Apesar de se observar uma estabilização nestes valores, permanecem ainda superiores em relação às restantes regiões mundiais. A superioridade destes valores epidemiológicos está associada à urbanização e industrialização uma vez que se relaciona com parâmetros como a dieta e estilos de vida associados, acesso a saneamento básico, utilização de medicação, alterações na exposição microbiana e a poluentes. Por outro lado, podem também estar implicado fatores

como o melhor e facilitado acesso a cuidados de saúde e a métodos de diagnóstico (39,40,42,43). Tipicamente a DII era então uma doença ocidental. No entanto, com o início do século XXI, verificou-se nos países recém-industrializados um aumento da incidência e prevalência, consequência de aspetos como a migração do meio rural para o urbano, alterações no estilo de vida e na agricultura. Assim, países da África, América do Sul e Ásia, embora com valores significativamente inferiores quando comparados com os ocidentais, têm demonstrado um aumento consistente, prevendo-se que a incidência e a prevalência continuem a crescer (40,42) [Consultar Anexos 4-7 - Figuras 10-13].

A DII é uma doença crónica, com baixa mortalidade, geralmente diagnosticada em indivíduos jovens, como se poderá constatar adiante. Desta forma a prevalência crescerá de forma exponencial, uma vez que a cada ano novos diagnósticos são adicionados aos já existentes. A este fenómeno dá-se a designação de prevalência composta (28,42).

Comparando os subtipos da DII, considerava-se que a incidência e a prevalência da CU era superior à da DC. No entanto, no decorrer das últimas décadas, tem-se verificado que a incidência da DC tende a aproximar-se e acompanhar os valores da CU (39,40,42).

O diagnóstico da DII pode ocorrer em qualquer faixa etária. No entanto, doentes da DC são normalmente diagnosticados entre os 20 e 30 anos. Quanto ao diagnóstico da CU, este ocorre tipicamente entre os 30 e os 40 anos. Alguns estudos verificaram a existência de um segundo pico, embora de incidência menor, entre os 60 e os 70 anos de idade. Este não tem ainda uma explicação consensual, admitindo-se que possa dever-se a uma maior consciencialização para a avaliação de saúde na população idosa, à utilização de meio diagnóstico diferentes e um maior acesso aos cuidados de saúde. Estes dados correspondem à maioria das regiões mundiais, incluindo a europeia. Verificou-se em estudos que a DC parece atingir mais frequentemente o sexo feminino, em zonas de maior incidência, enquanto na CU existe uma subtil predominância em doentes do sexo masculino (39,41,44).

Quanto a diferenças étnicas e raciais, verificou-se que a população judia possui uma maior taxa de incidência em relação à população mundial. Comparando as raças caucasiana e negra, estas possuem incidências semelhantes. A aparente incidência menor da raça negra pode dever-se a fatores genéticos ou a diferenças no acesso aos cuidados de saúde (39,44). Relativamente às populações emigrantes, observou-se que existe um aumento da incidência em indivíduos que emigraram de zonas geográficas onde esta era baixa para países ocidentais, igualando o risco

de sofrer de DII com a população desses países. Este fenómeno adquire maior evidência na primeira geração de descendentes dos indivíduos emigrantes (39,42,43).

#### **VI.II. *Doença de Crohn e Colite Ulcerosa na Europa***

Tal como se verifica mundialmente, na Europa as variações na incidência e prevalência observadas geograficamente podem dever-se a fatores genéticos e ambientais, estilos de vida ou à utilização de diferentes metodologias (45).

A incidência da DII na Europa é superior na zona ocidental. Num estudo ECOO-EpiCom coorte prospetivo de 2010 observou-se que a taxa de incidência da DII era duas vezes superior na Europa Ocidental quando comparada com as da Europa Oriental, evidenciando um gradiente Noroeste-Sudeste. Embora se verifique esta diferença geográfica, ambas as regiões apresentam semelhanças em parâmetros como, o tempo e a forma de obtenção de um diagnóstico final, características sociodemográficas e estilos de vida. Na atualização posterior do estudo citado, observou-se que a variação da taxa de incidência da DII na região ocidental (14 novos casos por 100.000 habitantes) e na região oriental (11 novos casos por 100.000 habitantes) era subtil. Tal demonstra que zonas onde era expectável uma baixa incidência têm vindo a contrair esta previsão. Isto pode dever-se ao fato destas zonas estarem a adotar uma forma de vida mais urbanizada e industrializada, como é o caso da Hungria, país cuja incidência é a maior dentro da região oriental. Dentro da ocidental, a maior taxa de incidência verificada pertence às Ilhas Faroé (42,45–47). A nível europeu observa-se uma maior prevalência da CU em relação à DC (42,45).

#### **VI.III. *Doença de Crohn e Colite Ulcerosa em Portugal***

Entre 2003 e 2007 foi realizado um estudo em Portugal utilizando uma abordagem fármaco epidemiológica, sendo esta baseada no consumo de fármacos anti-inflamatórios intestinais. Pôde concluir-se que existiu um aumento da prevalência da DII de 86 novos casos em 2003 para 146 em 2007, por cada 100.000 habitantes. Este aumento mostrou ser constante em todos os 20 distritos estudados e contrariamente à teoria existente sobre o *gradiente norte-sul*, não se verificou a existência deste no presente estudo [Consultar Anexo 8 - Figura 14]. Em relação à prevalência na DC, observou-se um aumento de 43 casos em 2003 para 73 em 2007 por cada 100.000 habitantes, sendo que a faixa etária que demonstrou ter maior expressão está compreendida entre os 17 e os 39 anos. Já na CU, a prevalência também sofreu um aumento de 42 casos em 2003 para 71 em 2007 por cada 100.000 habitantes e a faixa etária mais expressiva correspondeu à compreendida entre os 40 e os 64 anos. Verificou-se também que o sexo feminino demonstrou ter uma prevalência superior à do sexo masculino, em ambas as

patologias. Enquadrando Portugal no contexto europeu, encontra-se num ponto intermédio, tendencialmente a aproximar-se dos países com prevalências da DII mais elevadas. Apesar de se poder concluir alguns dados quanto à epidemiologia desta doença em Portugal, este estudo apresenta algumas limitações. No entanto, escasseiam estudos sobre este tema a nível nacional, uma vez que a DII não demonstra ser especialmente comum (48). Assim sendo, não existem dados que reflitam a realidade completa da DII em Portugal.

## **VII. Impacto na Saúde Pública**

O sistema digestivo assume uma grande importância na relação entre o corpo humano e o mundo exterior. Pelo facto de a DII se ter tornado uma doença a nível global, é indispensável adaptar cuidados e tratamentos para que os doentes tenham uma boa Qualidade de Vida (QV) (49). No entanto, tratando-se de uma doença crónica, de percurso imprevisível e a ela se encontrarem associados sintomas dolorosos e incapacitantes, esta afeta todas as dimensões da vida do doente. Por isso, muitas vezes traduz-se num decréscimo da QV do mesmo, sobretudo em casos mais graves, nas fases ativas da doença e quando é necessária hospitalização. Este impacto negativo manifesta-se uma vez que ficam comprometidas áreas como a educação e a vida profissional, impactando consequentemente a vida financeira. A nível social e interpessoal, alterações na imagem corporal, na autoestima, na função sexual e intimidade com os seus parceiros, provenientes maioritariamente de complicações da própria doença, contribuem também para este impacto (50–53). Desde modo, não só o doente é afetado a nível físico como também psicológico. Verificou-se que os doentes com DII têm uma maior probabilidade de sofrer com ansiedade e depressão, sendo que a depressão se encontra mais comumente relacionada com a DC e o *stress* mais associado à CU (49,52,54). Torna-se por isso necessário que os profissionais de saúde estejam conscientes e sensibilizados para este aspeto psicológico para que sejam capazes de a detetar por forma a conseguir melhorar a qualidade e o bem-estar desta população (54,55).

Relativamente ao sexo, alguns estudos constataam que o sexo feminino é aquele que demonstra uma menor QVRS. Várias são as hipóteses que tentam explicar este fenómeno. As mulheres tendem a ser mais influenciadas por fatores psicológicos e demonstram ter maior preocupação em relação à doença e às suas consequências, tendo muitas vezes uma perceção mais negativa da sua condição. Por outro lado, a imagem corporal e a autoestima parece afetar de forma mais significativa o sexo feminino (53,56,57).

Quanto à QVRS nos subtipos da DII, as conclusões não são uniformes. Embora alguns estudos relatem que os doentes que sofrem de DC apresentam uma QVRS inferior aos de CU,

dado que parecem demonstrar alterações psicológicas mais profundas, outros não verificam diferença significativa entre estes dois grupos (50,53).

Outro dos aspetos relacionados com a baixa QV nestes doentes relaciona-se com o tempo que decorre desde o aparecimento dos primeiros sintomas até à obtenção do diagnóstico final. Existem doentes em que este período de tempo ultrapassa um ano, levando a um diagnóstico tardio e, como consequência, à sobrecarga dos serviços de saúde. Por forma a evitar este desfecho, é essencial que o acesso a médicos especialistas seja facilitado e que protocolos e normas de orientação para diagnóstico sejam revistos e melhorados, com o objetivo de reduzir o tempo de espera pelo diagnóstico final. É também importante e necessária a sensibilização dos profissionais que prestam cuidados de emergência para sinais e sintomas da DII, pois muitos dos doentes neste estado de pré-diagnóstico dirigem-se aos serviços de emergência hospitalar com grande frequência (55).

Existem cinco fatores principais que afetam a QV nos doentes com DII: a atividade da doença, o estado psicológico do doente, o apoio social, eventos da vida do doente que possam provocar preocupação e *stress* ao mesmo e a qualidade dos cuidados de saúde (QCS). Este último torna-se importante na vida dos doentes crónicos uma vez que estes recorrem contínua e regularmente aos mesmos. Deste modo, existem aspetos que condicionam este parâmetro como: os custos associados à terapêutica, que podem limitar as escolhas do doente; o nível de informação e educação que é fornecido ao doente acerca da sua condição, dado que a falta do mesmo demonstrou estar associado a níveis de preocupação, *stress* e ansiedade superiores; a relação entre o doente e os profissionais de saúde, uma vez que a educação, cortesia, comunicação e confiança são fundamentais para a gestão da doença, pois se existir parceria, compromisso e tomada de decisões partilhadas por ambos, a gestão da DII torna-se mais fácil para o doente, demonstrando este uma maior adesão à terapêutica, uma escolha mais consciente e benéfica quanto ao seu estilo de vida e uma maior assiduidade às consultas médicas necessárias (58); a forma com são abordadas e tratadas as patologias psicológicas associadas à DII, assim sendo, a implementação de terapêutica psicológica é essencial nestes doentes (56,59,60).

O apoio social é de extrema importância para uma melhor QV do doente, como já foi referido. A partilha do doente sobre a sua doença e o impacto da mesma na sua vida com pessoas mais próximas, torna a gestão da DII menos complexa. Para além do apoio familiar que se mostra crucial nesta gestão, outras são as fontes que podem ser utilizadas como os grupos de autoajuda (56,58).



## **CAPÍTULO II: TERAPÊUTICA CONVENCIONAL DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

## **I. Objetivos da Terapêutica**

Os objetivos da terapêutica da DII têm sido alterados ao longo do tempo. Por isso, para além de se desejar a redução do processo inflamatório durante a fase reativa da doença, a diminuição da sintomatologia, a resolução de complicações características e a manutenção e extensão da remissão clínica é igualmente desejável reduzir as taxas de hospitalização, evitar recorrer a cirurgia e alcançar a cicatrização da mucosa intestinal (61–63). Esta última tem-se tornado num alvo interessante na terapêutica, uma vez que se verificou que mesmo o doente estando num período de remissão, a inflamação pode ocorrer e persistir, causando dano (62,64). Assim, a escolha da terapêutica a adotar é de grande importância e está dependente de alguns fatores como: a atividade, extensão e localização da patologia; o modo de administração do medicamento, a resposta do doente à terapêutica implementada e a terapêuticas anteriores; a frequência de recidivas; a existência de manifestações extraintestinais e o estado clínico geral do doente (63,65).

## **II. Classes Farmacológicas**

A terapêutica convencional da DII inclui tipicamente quatro classes de fármacos diferentes: aminossalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores e antibióticos, pro e prebióticos.

### **II.I. *Aminossalicilatos***

Os aminossalicilatos constituem uma classe farmacológica que tem como substância ativa o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Exerce o seu efeito localmente na mucosa e embora o seu mecanismo de ação não se encontre esclarecido, intervém a vários níveis da cascata inflamatória que se verifica na DII: diminui os níveis de IL-1 e a ativação de TNF- $\alpha$ ; elimina metabolitos reativos de oxigénio; inibe a quimiotaxia e as vias de sinalização da MAP e do NFkB; ativa o recetor PPARc, que antagoniza moléculas inflamatórias e está envolvido na proliferação celular e na apoptose (63,66–68).

Um dos 5-ASA mais prescritos para esta patologia é a sulfassalazina. É composta pela substância ativa e por outro componente designado de sulfapiridina, que funciona como um transportador para que o 5-ASA consiga alcançar o seu local de ação. No entanto, a ele estavam associados muitos dos efeitos adversos pelo fármaco e por isso foram desenvolvidos derivados de mesalazina (5-ASA) que se dividem em duas categorias principais: os pró-fármacos, onde estão incluídos a olsalazina e a balsalazida; e os fármacos revestidos que libertam a substância ativa consoante atinjam o local com o pH desejado (66–68).

Para além da via de administração oral, os 5-ASA podem também ser administrados sob a forma de supositórios, enemas e espumas, tendo a vantagem de a substância ativa atingir diretamente a mucosa intestinal inflamada (66,68). A combinação destas vias resultam num aumento de eficácia do tratamento (61).

Os 5-ASA são os fármacos de primeira linha para induzir e manter a remissão da CU leve a moderada. Relativamente à ação na DC, apesar de alguns estudos parecerem demonstrar algum benefício, o uso desta classe para o tratamento deste subtipo da DII permanece controverso, sem evidência clara de benefício clínico (63,66,68).

Apesar de esta classe ser segura e bem tolerada pela maioria dos doentes, não deixa de apresentar efeitos secundários. Podem ser verificados aquando da toma de sulfassalazina: cefaleia, emese, diarreia, erupções cutâneas e prurido, anomalias hepáticas, pancreatite, anemia, complicações pulmonares e alteração de parâmetros relacionados com a fertilidade masculina. Quanto às novas formulações de 5-ASA, estas são melhor toleradas sendo que os efeitos são menos frequentes, reversíveis e mais suaves. Dentro dos mais comuns encontram-se cefaleia, dispepsia, náuseas, diarreia e erupções cutâneas. De forma menos frequentes podem estar presentes artralguas, mialgias, miocardite, pericardite e nefrotoxicidade, por isso recomenda-se a monitorização da função renal dos doentes sobretudo no primeiro ano de tratamento (66,68).

A adesão à terapêutica é essencial para o sucesso da mesma e não deve ser desvalorizada pelos profissionais de saúde, uma vez que aumenta o risco de recidivas (66). Algumas estratégias que podem ser utilizadas para otimizar a adesão aos 5-ASA são a diminuição do número de comprimidos por dia, a maximização da dose, a adição de terapêutica local, a extensão do tratamento ou a alteração do 5-ASA a administrar (61).

## **II.II. Corticosteróides**

Os corticosteróides são uma classe farmacológica desde há muito utilizada para induzir a remissão de exacerbações agudas na DII, sendo ainda considerados um dos tratamentos mais eficazes, apesar de escassearem dados sobre quais as doses e regimes mais adequados para o efeito (61,63,69).

Podem ser administrados de forma oral, sistémica e retal (através de enemas, espumas ou supositórios), isoladamente ou em associação com outros fármacos (68,70).

Os corticosteróides interagem com os seus recetores presentes no núcleo celular, resultando desta interação efeitos anti-inflamatórios, que constituem a ação terapêutica desta classe. Alguns destes efeitos prendem-se com a inibição do recrutamento e proliferação de células

imunes como monócitos, macrófagos e linfócitos e da expressão de moléculas de adesão; supressão da produção de citocinas, quimiocinas e do fator NFkB (63,67,69).

Encontram-se divididos em duas gerações. Como exemplos, da primeira fazem parte a prednisolona, metilprednisolona e a hidrocortisona e da segunda a budesonida, o dipropionato de beclometasona, o propionato de fluticasona e o metasulfobenzoato de prednisolona. A segunda geração de corticosteróides surge como uma evolução por forma a minimizar os variados efeitos adversos presentes na primeira, sendo que para isso tem existido um desenvolvimento de novos mecanismos de administração destes fármacos para que exista uma redução da sua biodisponibilidade sistémica (61,71).

Existem três categorias de efeitos secundários. A primeira categoria encontra-se associada a efeitos provocados por doses supra-fisiológicas, verificando-se o aparecimento de acne, edema, face lunar, estrias cutâneas, distúrbios de humor e no ciclo do sono, intolerância à glucose e dispepsia. Na segunda, os efeitos derivam da prolongada utilização destes fármacos (tipicamente superior a doze semanas) surgindo osteoporose, osteonecrose, miopatia, cataratas e uma superior suscetibilidade a infeções. Por fim, na terceira categoria estão presentes os efeitos resultantes da remoção da terapêutica, sendo estes a ocorrência de insuficiência adrenal, o aparecimento de uma síndrome de pseudo reumatismo (que inclui mau estar, mialgias e artralguas) e a existência de pressão intracraniana elevada (72).

Embora os corticosteróides sejam abundantemente utilizados na fase ativa tanto da DC como da CU, o mesmo não se verifica para a manutenção da remissão. Não demonstram ser uma terapêutica adequada para este fim, devido à existência de efeitos adversos prejudiciais para os doentes e pelo facto de não conseguirem evitar nem as complicações nem a progressão da patologia (67,68,70). Além disto, a diferente sensibilidade a estes fármacos por parte dos doentes, podendo alguns deles não desenvolverem qualquer resposta, constitui um obstáculo para o uso de corticosteróides (63).

### **II.III. *Imunomoduladores***

Os imunomoduladores são fármacos imunossuppressores que alteram a atividade do sistema imunológico com o objetivo de reduzir o processo inflamatório que ocorre na DII (73). São bastante utilizados na prática clínica apesar de existirem algumas limitações quanto à demonstração da sua real eficácia nesta patologia. Ainda assim, esta classe farmacológica é uma opção terapêutica de confiança pelo facto de conseguir a manutenção da remissão em determinados doentes e pelo seu baixo custo (74).

Isolados ou associados a outros fármacos, existem situações onde os imunomoduladores podem ser a opção mais adequada, entre elas: a ausência de resposta ou intolerância a aminossalicilatos, corticosteróides e antibióticos; DII que seja dependente de esteróides; DII perianal que não responda a antibióticos; a ocorrência de fístulas; a otimização do efeito de fármacos biológicos e a prevenção de recidivas da doença após intervenção cirúrgica (73).

Desta classe pertencem os seguintes fármacos: a azatioprina (AZA), a 6-mercaptopurina (6-MP), o metotrexato (MTX), a ciclosporina A (CSA) e o tacrolimus (TAC).

A azatioprina é o pró-fármaco da 6-mercaptopurina. Após a sua metabolização, são convertidas em metabolitos, entre os quais a 6-tioguanina (6-TG), metabolito responsável pela ação terapêutica. Embora o seu mecanismo de ação não se encontre totalmente elucidado, pensa-se que da incorporação do 6-TG nos nucleótidos celulares resultem efeitos anti-inflamatórios como a inibição da proliferação das células T, das suas funções e das células NK, da indução da apoptose de células T ativadas e da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (63,75,76). Estas substâncias quimicamente semelhantes são utilizadas para a manutenção da remissão da DC e da CU, sendo eficazes para esse fim. No entanto, pelo seu início de ação se demonstrar lento (entre três a seis meses) são usualmente associados a outros fármacos que possuam um início de ação mais rápido, como é o caso dos corticosteróides ou um medicamento da classe dos biológicos (69,73,74). Entre os efeitos secundários da AZA e da 6-MP encontram-se cefaleias, náuseas, emese, diarreia, febre e mau estar. De forma mais grave, embora mais rara, pode também verificar-se a ocorrência de pancreatite, hepatite, artrite, supressão da medula óssea e desenvolvimento de infeções. Os doentes tratados com estes imunomoduladores possuem ainda um risco acrescentado de desenvolver linfoma de não-Hodgkin (73,75,76).

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico. Pensa-se que o seu mecanismo de ação se prende com a inibição quer da ativação e função das células T efetoras como da produção de mediadores inflamatórios como a IL-1 (75,76). É utilizado na DC quando estes doentes não toleram outros imunomoduladores ou há ausência de resposta a outros tratamentos (73). Relativamente à CU, não existe evidência científica que suporte o uso do MTX neste subtipo da DII (74,75). Quanto ao seu início de ação, o MTX pode ser mais rápido que a AZA e a 6-MP e torna-se mais eficaz quando administrado em injeções semanais (73). Apesar de se considerar seguro e bem tolerado, pode apresentar efeitos secundários como cefaleias, náuseas, emese, diarreia, fadiga, estomatite, leucopenia, pneumonite e fibrose hepática. De realçar que

o MTX é teratogénico e por isso não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar (73,75).

A ciclosporina A é um inibidor na calcineurina. A ação terapêutica desde forte imunossupressor deve-se ao facto de inibir a ativação de células T efectoras (77). A CsA intravenosa é utilizada na CU grave onde não existiu resposta à terapêutica convencional. Pode tornar-se numa opção terapêutica imprescindível para evitar ou retardar uma colectomia. É tipicamente utilizada em situações agudas constituindo uma ponte para a terapêutica de manutenção com outros fármacos (68,75). Quanto à DC, o uso da CsA não se encontra recomendado por não existir benefício clínico evidente (72). O início da sua ação terapêutica é mais rápido que o da AZA e da 6-MP (cerca de uma a duas semanas) (73). Relativamente aos efeitos secundários podem ocorrer: hepatite, diminuição da função renal, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, aumento do risco de infeções, cefaleias e convulsões (73).

O tacrolimus é um antibiótico macrólido que, tal como a CsA, é um imunossupressor inibidor da calcineurina, sendo por isso o seu mecanismo de ação semelhante. É utilizado na CU refratária e pode ser eficaz na DC perianal fistulizante e na DC cutânea (72,73,78). Quanto aos efeitos secundários são também idênticos aos da CsA. Embora a função renal seja um efeito crítico na terapêutica com o TAC, esta é tipicamente normalizada com a redução da dose utilizada ou com a cessação do tratamento (78). Estudos demonstraram que apesar do TAC ser seguro e usualmente bem tolerado, mais evidência é necessária quanto à sua eficácia (79).

#### **II.IV. Antibióticos, Pro e Prebióticos**

Os antibióticos são utilizados na DII por diferentes motivos, como exemplo, para tratamento de infeções derivadas da própria patologia e de situações infecciosas provocadas pelas terapêuticas utilizadas. Por esta razão e pelo facto de na DII se verificar um predomínio de bactérias prejudiciais neste tipo de doentes, assim como a existência de uma ineficiente regulação da imunidade da mucosa intestinal, o papel desta classe farmacológica não deve ser ignorado (63,80). Assim, vários antibióticos de largo espetro têm sido estudados e utilizados na prática clínica sendo os mais comuns a ciprofloxacina, o metronidazol, rifaximina e os utilizados no tratamento anti-tuberculose (81).

Segundo as *guidelines* da ECCO, o seu uso na DC é adequado na ocorrência de complicações sépticas, sintomas provocados pelo crescimento bacteriano e na doença perianal (72). Podem também ser utilizados no tratamento e profilaxia da recorrência de DC pós-operatória (61,80). Quanto ao uso de antibióticos na CU, existem ainda mais escassez de dados científicos (81).

De acordo com a ECCO, o seu uso é justificado apenas se existir infecção ou imediatamente antes de uma intervenção cirúrgica necessária (82). A única situação onde existe benefício no enquadramento da CU é na pouchite, onde a terapêutica antimicrobiana demonstra ser eficaz (80,83).

Embora a sua utilização enquanto terapêutica primária permaneça pouco consensual devido a estudos e evidências insuficientes (83), podem ser considerados úteis de forma suplementar à terapêutica convencional (63,68).

Tal como acontece para outras classes, apesar de geralmente serem bem tolerado, também os antibióticos apresentam efeitos secundários como anorexia, náuseas, emese, diarreia, erupções cutâneas (80) e também efeitos específicos dos fármacos utilizados (81). Esta terapia pode também provocar disbiose, agravando assim a DII (63).

Outra das formas para modificar a flora intestinal por forma a ser útil para os doentes com DII é o uso dos probióticos. Os probióticos são microrganismos vivos, atenuados ou modificados, que alteram o ambiente microbiano intestinal de forma benéfica para o hospedeiro através de mecanismos tais como a inibição de bactérias patogénicas, a alteração da regulação imunitária e a otimização do epitélio intestinal e da função barreira da camada mucosa. Fazem parte deste grupo o *Lactobacillus*, o *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, entre outros (83,84).

A evidência para a utilização de probióticos na DC é controversa (83) e insuficiente, de acordo com a ECCO, para ser utilizada prolongadamente nesta patologia (72). Relativamente à CU, a *guideline* da ECCO refere que não existe evidência de outros probióticos que possam ser efetivos na manutenção da remissão além da *E.coli* Nissle (82). No entanto, o produto resultante da associação de várias estirpes de probióticos utilizado em vários estudos, VSL#3, demonstrou benefício na terapêutica da CU e no tratamento da pouchite (63,85).

Embora a abordagem com probióticos seja atrativa e considerada segura, deve ter-se em conta a possibilidade de ocorrência de efeitos secundários (67). Além disto, as estirpes de probióticos utilizadas podem possuir mecanismos de ação específicos e depender das características dos hospedeiros e do ambiente intestinal e por isso o seu uso terapêutico não deve ser efetuado de forma genérica (83).

Também a utilização de prebióticos, substâncias que estimulam a proliferação e metabolização de bactérias comensais benéficas, pode vir a constituir uma terapêutica interessante no tratamento da DII. Substâncias com a lactosacarose, a inulina e os fruto-

oligossacarídeos promovem a proliferação de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e estimulam a produção de ácidos gordos de cadeia curta. Esta opção aparenta ser segura e económica, podendo ser utilizada a longo prazo e aplicada a doentes mais complexos. Sem exceção, podem ser também acompanhados por efeitos secundários que podem demonstrar-se limitantes para certos doentes. No entanto, os estudos em doentes com DC e CU ainda são escassos, sendo a maioria realizados em animais (83,85).



### **CAPÍTULO III: TERAPÊUTICA BIOLÓGICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

## **I. Introdução à Terapêutica Biológica**

A terapêutica convencional da DII concentra-se em suprimir o processo inflamatório de forma inespecífica. O avanço do conhecimento acerca da patogénese desta doença permitiu a descoberta de potenciais tratamentos visando alvos biológicos. Por esta razão, no início da década de noventa, a terapêutica da DII entra numa nova era com o desenvolvimento dos medicamentos biológicos. Estes focam-se em bloquear seletivamente o processo inflamatório atuando sobre fatores que se sabe fazer parte deste, sendo esta especificidade uma grande vantagem desta terapêutica (86,87).

Os medicamentos biológicos são compostos estruturalmente complexos de alto peso molecular que são sintetizados ou extraídos de uma fonte biológica. A sua produção engloba a presença de sistemas vivos, como linhas celulares, agentes microbianos, fungos e plantas, associados a processos complexos, como a engenharia de ADN recombinante (88).

Da terapêutica biológica fazem parte diferentes fármacos com mecanismos de ação diversos. Podem ser de variados tipos: isolados ou preparações biológicas, sendo o caso das vacinas contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos; péptidos ou proteínas recombinantes, como a hormona do crescimento; ácidos nucleicos, anticorpos; e terapia génica e celular. No contexto da DII, as opções terapêuticas utilizadas ou em estudo são tipicamente proteínas que são administradas por via subcutânea ou intravenosa. Estas englobam proteínas recombinantes humanas, proteínas de fusão e anticorpos monoclonais (86).

Comparativamente aos fármacos mais tradicionais, existem algumas diferenças entre estes e a terapêutica biológica. Ao contrário do que acontece com moléculas químicas, devido à sua complexidade, os medicamentos biológicos são moléculas cuja estrutura é de difícil caracterização, de reprodução exata, e por isso, admite-se que existam diferenças entre lotes do mesmo medicamento, assumindo-se, no entanto, que estas diferenças não sejam significativas relativamente à eficácia e segurança. Diferenças entre lotes também ocorrem nos compostos químicos, podendo originar discrepâncias na absorção dos mesmos, embora em menor escala e de forma mais subtil (89). Os medicamentos biológicos têm potencial de imunogenicidade e são normalmente instáveis (90), podendo ser danificados devido a um conjunto de fatores, como exemplo, variações de: temperatura, pH, oxigénio, desnaturantes e condições de armazenamento (89). O desenvolvimento de medicamentos biológicos tem sido consideravelmente rápido dado que a escolha do alvo terapêutico é baseada no mecanismo da doença e não através de *screening* em larga escala de bibliotecas de compostos para identificação de fármacos originais; são mais económicos no desenvolvimento e mais

dispendiosos na produção ao passo que nos medicamentos convencionais verifica-se o oposto; o tempo de duração dos ensaios clínicos é menos extenso; a via de administração é normalmente a parentérica; e são constituídos por péptidos, proteínas, ARN e ADN (91).

A escolha do fármaco biológico está dependente de vários parâmetros entre eles: a eficácia e a segurança; a possibilidade de apresentarem imunogenicidade; a via de administração; a disponibilidade do fármaco em conformidade com as *guidelines* internacionais e no país; a rotulagem específica do medicamento, a relação custo-efetividade e a preferência do doente que iniciará a terapêutica (92).

## **II. Classes Farmacológicas**

Os medicamentos biológicos, pertencentes às respetivas classes farmacológicas, posteriormente referidos são os que se encontram atualmente aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), entidade que tem como propósito promover a excelência científica na avaliação e supervisão de medicamentos para benefício da saúde humana e animal na União Europeia.

### **II.I. ANTI-TNF $\alpha$**

#### **A. Mecanismo de Ação**

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$  para o tratamento da DII comprovou que o TNF- $\alpha$  é uma citosina chave na patogénese da DII (93).

É produzido em diferentes tipos de células como macrófagos, células T, células adiposas e fibroblastos, sendo que em doentes com DII os níveis desta citosina apresentam-se elevados. Encontra-se responsável por inúmeras funções pro-inflamatórias como: indução da morte celular das células de Paneth via necroptose; aumento da angiogénese; ativação de macrófagos e células T efetoras com consequente aumento de citosinas pro-inflamatórias; resistência à apoptose por parte das células T; produção de metaloproteinases da matriz através de miofibroblastos, provocando danos no tecido intestinal; apoptose de células epiteliais e ativação do fator NFkB (94).

O TNF- $\alpha$  existe sob duas formas distintas. Como proteína transmembranar (mTNF) que após clivagem proteolítica levada a cabo pela enzima conversora TNF- $\alpha$ , origina a segunda forma: TNF solúvel (sTNF). Tanto o precursor como a forma solúvel exercem efeitos metabólicos mediados pelos recetores TNF-R1 e TNF-R2, e ambos se encontram aumentados na lâmina própria de doentes com DII (95).

A ação de anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  na DII pensa-se estar relacionada com vários mecanismos. Para além da neutralização do sTNF, estudos têm demonstrado efeitos biológicos relacionados com células contendo mTNF e relacionados com a região Fc dos anticorpos (95). O bloqueio de ambas as formas TNF- $\alpha$  provoca uma diminuição da sobreexpressão do mesmo, reduzindo assim sinais pro-inflamatórios e moléculas que sofrem *upregulation* pelo TNF- $\alpha$  (96). Quanto ao papel dos anticorpos anti-TNF- $\alpha$  relacionado com o mTNF, acredita-se que suprimam a produção de citosinas pela via de sinalização reversa. A região Fc dos anticorpos monoclonais desencadeia dois mecanismos distintos: o primeiro relacionado com a indução de citotoxicidade, dependente de complemento ou de anticorpos; o segundo prende-se com a capacidade de induzir macrófagos tipo M2, podendo contribuir então para a cicatrização da mucosa intestinal. Sabe-se também que outro dos mecanismos destes anticorpos está relacionado com a apoptose das células T na lâmina própria (93,96).

### **B. Medidas a adotar prévias ao início de Terapêutica Anti-TNF $\alpha$**

A importância dos anticorpos anti-TNF $\alpha$  na terapêutica da DII, prende-se com a evidência de que estes contribuem para a cicatrização da mucosa, a diminuição de hospitalização e intervenções cirúrgicas traduzindo-se numa melhor qualidade de vida para estes doentes (97).

Por forma a alcançar o maior benefício com esta terapêutica anti-TNF $\alpha$ , existem alguns critérios e passos a adotar antes do início do tratamento. Segundo a norma 068/2011 da DGS:

1. Os doentes com DII devem ser investigados quanto à sua atividade clínica e inflamatória. Nesta última está incluída a pesquisa de:
  - a. Biomarcadores, como PCR e/ou calprotectina;
  - b. Lesões endoscópicas;
  - c. Achados imagiológicos, no caso da DC;
2. Caso se verifique ausência de atividade inflamatória, a utilização de anticorpos anti-TNF não é apropriada;
3. Este tipo de tratamento apenas deve ser iniciado após o controlo de infeções ativas que o doente possa apresentar;
4. Caso existam abscessos, estes devem ser drenados de forma imediata;
5. Quanto a infeções latentes, como a tuberculose, hepatite B ou infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, estas devem ser excluídas;
  - a. Se o doente for portador destas infeções, devem ser tratadas previamente ao tratamento biológico;

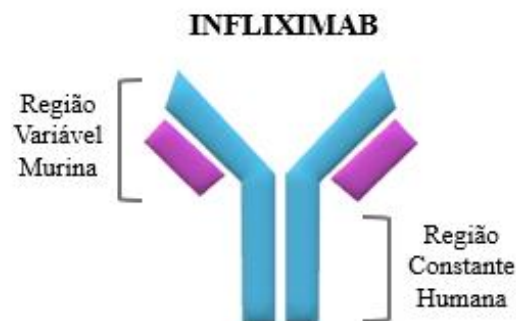
6. Se aos doentes foram administradas vacinas com agentes vivos atenuados, não se recomenda receber terapêutica biológica três meses após a vacinação;
7. Doentes que sejam propostos para imunossupressão devem ser vacinados adequadamente antes do início do tratamento;
8. Todos os doentes deverão efetuar Raio-X de tórax e prova com tuberculina (98).

Além disto, é importante excluir doenças que se possam assemelhar à DII e também possíveis contraindicações que possam existir em relação à terapêutica anti-TNF $\alpha$ . Manter o doente informado, a avaliação de custos e relação benefício/risco devem ser também passos a executar (99).

## C. Medicamentos Biológicos

### C.I. INFLIXIMAB

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, constituído por uma região constante humana - 75% - e uma região variável murina - 25% - produzido em células de hibridoma murino recorrendo à tecnologia de ADN recombinante (86,100). Foi o primeiro anti-TNF $\alpha$  aprovado pela EMA em 1999 (92) [Figura 3]. O seu mecanismo de ação é direcionado especificamente ao TNF- $\alpha$  (101) e relaciona-se com os já descritos anteriormente.



**Figura 3** – Representação do anticorpo monoclonal Infliximab. Adaptado de (95).

Tal como se verifica em outros anti-TNF $\alpha$ , vários estudos relatam que o Infliximab se demonstra eficaz na melhoria a nível da sintomatologia clínica bem como a nível endoscópico e histológico, relativamente à mucosa intestinal inflamada que se verifica nos doentes com DII (96).

Atualmente são autorizados pela EMA e comercializados na União Europeia cinco medicamentos tendo como substância ativa o Infliximab: *Remicade*<sup>®</sup>, este sendo o biológico de referência; *Inflextra*<sup>™</sup>, *Remsima*<sup>™</sup>, *Flixabi*<sup>®</sup> e *Zessly*<sup>®</sup>, sendo estes medicamentos biossimilares (102).

Este fármaco biológico encontra-se disponível sob a forma de pó para concentrado para solução para perfusão, sendo que cada frasco para injetável possui 100 mg de Infliximab (100).

O Infliximab, na DII, foi aprovado sendo eficaz nas seguintes indicações terapêuticas:

i. Tratamento da DC ativa

- a. Moderada a Grave: tratamento em doentes adultos que não apresentaram resposta a terapêutica com corticosteróides e/ou um imunossupressor ou que apresentem intolerância ou contraindicações aos mesmos;
- b. Com formação de fístulas: tratamento em doentes adultos que não apresentaram resposta a terapêutica com antibióticos, imunossupressores e drenagem;
- c. Grave: tratamento em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com idades em os 6 e os 17 anos) que não apresentaram resposta a terapêutica convencional ou que apresentem intolerância ou contraindicações à mesma.

ii. Tratamento da CU ativa

- a. Moderada a grave: tratamento em doentes adultos que não apresentaram resposta adequada a terapêutica convencional ou apresentaram intolerância ou contraindicações à mesma.
- b. Grave: tratamento em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com idades em os 6 e os 17 anos) que não apresentaram resposta a terapêutica convencional ou que apresentem intolerância ou contraindicações à mesma (100).

A posologia a adotar irá depender das características que o doente com DII apresenta, existindo por isso diferentes regimes terapêuticos:

i. DC ativa – Moderada a Grave

- a. A dose recomendada é de 5 mg/kg administrada por via perfusão IV, seguida de uma perfusão adicional de 5 mg/kg nas 2 semanas posteriores à primeira perfusão IV;
- b. Caso exista resposta por parte do doente este pode continuar o tratamento com uma terapêutica:
  - i. De Manutenção: onde receberá a 3ª perfusão IV adicional de 5 mg/kg na 6ª semana após a 1ª perfusão IV. Posteriormente receberá perfusões IV sequenciais em intervalos de 8 em 8 semanas;

- ii. De Readministração: onde receberá uma perfusão IV de 5 mg/kg se existir recorrência de sinais ou sintomas da doença, no período de 16 semanas posteriores à receção da última perfusão IV;
  - c. Se existir ausência de resposta por parte do doente após o tratamento inicial (2 primeiras doses) não se recomenda a administração de tratamento adicional.
- ii. DC ativa – Com formação de fístulas
  - a. A dose recomendada é também de 5 mg/kg administrada por perfusão IV, seguida de duas doses por perfusões IV, às 2ª e 6ª semana posteriores à primeira perfusão, com a mesma dose;
  - b. Se existir resposta por parte do doente, a terapêutica de manutenção permanece igual à descrita anteriormente; no caso de Readministração:
    - i. Receberá uma perfusão IV de 5 mg/kg em caso de recorrência de sinais e sintomas, seguida de perfusões IV com a mesma dose em intervalos de 8 semanas;
  - c. À semelhança da anterior situação, se existir ausência de resposta à terapêutica inicial (3 primeiras doses) não deve ser administrada terapêutica adicional (100).
- iii. Colite Ulcerosa
  - a. A dose recomendada é de 5 mg/kg administrada por perfusão IV, seguida de mais duas doses administradas às 2ª e 6ª semana após a primeira perfusão IV. Posteriormente a administração é realizada em intervalos de 8 semanas;
  - b. A resposta clínica surge tipicamente 14 semanas após o início do tratamento (3 doses iniciais). Se o doente não apresentar uma resposta que reflita benefício terapêutico neste período de tempo, a continuação do tratamento deve ser reconsiderada cautelosamente (100).

Relativamente a contraindicações à administração de Infliximab registam-se apenas três, sendo elas:

- i. A hipersensibilidade à substância ativa, a outras proteínas murinas ou a algum dos excipientes utilizados;
- ii. Doentes portadores de infeções graves como tuberculose, sépsis, abscessos e infeções de carácter oportunista;
- iii. Doentes com insuficiência cardíaca moderada ou grave (100).

Embora não tenham sido efetuados estudos quanto à existência de interações medicamentosas, não se recomenda a associação de Infliximab com outras terapêuticas

biológicas, estando incluídas as vacinas vivas, ou com agentes terapêuticos infecciosos, por forma a evitar o risco aumentado de infeção. Além disto, em doentes com DC verificou-se que a administração de Infliximab concomitantemente com metotrexato ou outros imunomoduladores pode levar à diminuição de formação de Anticorpos Anti-Infliximab e aumento das concentrações plasmáticas deste (86,100).

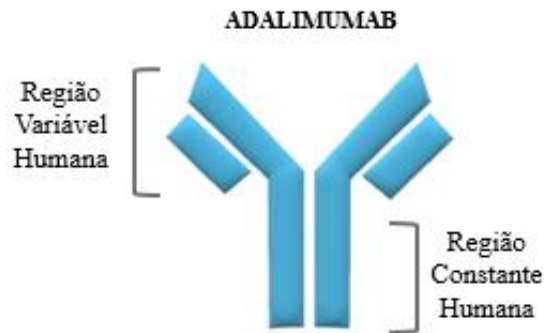
A sua utilização na gravidez deve ser claramente necessária. Esta substância ativa é capaz de atravessar a placenta e por isso os lactentes expostos podem apresentar um risco aumentado de infeção e as respostas imunes podem ser afetadas. Deve também ter-se em atenção à administração de vacinas vivas nestes lactentes, uma vez que não é recomendada antes dos seis primeiros meses após o seu nascimento. No que toca à amamentação, não se encontra recomendado que as mulheres amamentem após seis meses do início da terapêutica (100).

A utilização de Infliximab acarreta efeitos secundários. Estes podem surgir após a administração do medicamento originando as reações à perfusão, que podem consistir em sintomas como dor, fadiga, febre, arrepios, edema, dor torácica, reação no local de injeção (100), dispneia e/ou hipotensão (86). Estas podem ser solucionadas através do abrandamento do ritmo da infusão ou os doentes podem receber previamente tratamento com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol de forma a evitar o aparecimento deste tipo de efeitos (72,100). Pode também ocorrer hipersensibilidade tardia à perfusão. Outros são os efeitos frequentes que se verificam no uso deste medicamento: neutropenia, leucopenia, linfadenopatia, anemia, sintoma alérgico respiratório, insónia, depressão, cefaleias, vertigens, tonturas, parestesia, hipostesia, conjuntivite, palpitação, taquicardia, equimose, afrontamentos, hipertensão, hipotensão, dispneia, epistaxis, náuseas, dor abdominal, sintomas gastrointestinais (incluindo hemorragia), função hepática anormal, aumento das transaminases, psoríase, urticária, erupções cutâneas, prurido, eczema, alopecia, hiperidrose, dermatite fúngica, artralgias, mialgias e dor dorsal (100). Apesar da existência destes numerosos efeitos secundários, o mais crítico e preocupante é o risco de existência de infeção (72), sendo que podem ocorrer infeções virais e bacterianas (100).

## **C.II. ADALIMUMAB**

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano e recombinante, sendo produzido em células de ovário de hamster chinês (103,104) [Figura 4]. O mecanismo de ação deste anticorpo passa pela inibição seletiva do TNF- $\alpha$  através do bloqueio da interação com os recetores da superfície celular p55 e p75. Verifica-se também que pode provocar modificações em moléculas de adesão encarregues pela migração de leucócitos (105).





**Figura 4** – Representação do anticorpo monoclonal Adalimumab. Adaptado de (95).

Aprovados pela EMA, encontram-se comercializados os seguintes medicamentos biológicos que possuem o Adalimumab como substância ativa: *Humira*®, este sendo o biológico de referência, *Kromea*, *Hulio*™, *Hyrimoz*®, *Imraldi*®, *Amgevita*®, *Idacio*®, sendo estes biossimilares (102).

Contrariamente ao Infliximab, o Adalimumab é administrado via subcutânea. Esta forma tem a vantagem de se tornar mais conveniente para o doente, uma vez que podem autoinjetar-se após terem recebido treino adequado acerca da técnica de injeção e o médico considere apropriado (104). No entanto, apresenta também desvantagens, como a possibilidade de ocorrerem reações dolorosas no local de administração e um aumento do risco de efeitos secundários (103).

Este medicamento encontra-se sob a forma de solução injetável disponível em várias formas: seringa pré-cheia, seringa pré-cheia com sistema automático de proteção de agulha, caneta pré-cheia, frasco para injetável, disponíveis em várias doses diferentes como 20mg/0,2mL, 40mg/0,4mL, 40mg/0,8mL, 80mg/0,8mL (104).

São várias as indicações terapêuticas relativas à DII onde a utilização de Adalimumab é eficaz:

i. Tratamento da DC ativa

- a. Moderada a Grave: em adultos que não apresentaram resposta adequada com tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressor ou que possuem intolerância ou contraindicações para este tipo de terapêutica;
- b. Moderada a Grave: na população pediátrica, a partir dos 6 anos de idade, que não apresentaram resposta adequada à terapêutica convencional ou que se mostram ser intolerantes ou tem contraindicações para esta terapêutica.

ii. Tratamento da Colite Ulcerosa Ativa

- a. Moderada a Grave: em doentes adultos que não obtiveram resposta adequada à terapêutica convencional ou que são intolerantes ou apresentam contraindicações à mesma (104).

O regime terapêutico difere mais uma vez das características do doente:

i. DC ativa – Moderada a Grave

a. Em Adultos:

- i. Dose de Indução: 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2;
1. Se existir necessidade de obter uma resposta mais rápida, poderá utilizar-se uma dose de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2, tendo em conta que a probabilidade de ocorrer efeitos adversos torna-se maior;
- ii. Dose de Manutenção: 40 mg em semanas alternadas;
1. Doentes onde se verificou uma redução na resposta terapêutica com a dose recomendada de manutenção, podem beneficiar de um aumento de dose para 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas;
  2. Doentes que não apresentaram resposta à semana 4 podem beneficiar de uma terapêutica continuada de manutenção até à semana 12. Esta deve cautelosamente reconsiderada caso os doentes não respondam dentro deste período de tempo;
  3. Se um doente suspender o tratamento e os sinais e sintomas reaparecerem, o medicamento pode ser readministrado;

b. Na população pediátrica, a dose recomenda é dependente do peso corporal:

i. Peso corporal abaixo de 40 kg

1. Dose de Indução: 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2;
  - a. Se existir necessidade de obter uma resposta mais rápida à terapêutica pode ser usada uma dose de 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, sendo o risco de efeitos adversos superior;
2. Dose de Manutenção: 20 mg em semanas alternadas, com início na semana 4. Esta dose pode ser efetuada todas as semanas caso se verifique uma resposta terapêutica insuficiente.

- ii. ii. Colite Ulcerosa
  - a. Dose de indução: 160 mg na semana 0 e de 80 mg na semana 2;
  - b. Dose de Manutenção: 40 mg em semanas alternadas.
    - i. Doentes podem beneficiar de um aumento da dose para 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas;
  - c. Observa-se normalmente resposta clínica dentro de duas a oito semanas de tratamento. Caso os doentes não respondam ao mesmo neste período de tempo não é recomendada a continuação da terapêutica (104).

As contraindicações verificadas na administração de Adalimumab são semelhantes às observadas na administração de Infliximab. Relativamente a interações medicamentosas, o Adalimumab quando co-administrado com metotrexato, demonstrou ser mais eficaz, apresentou uma menor depuração e numa formação diminuída de anticorpos. Não se encontra recomendada a administração concomitante de Adalimumab e medicamentos biológicos modificadores da artrite reumatóide ou Anti-TNF (104). A utilização deste biológico na gravidez deve ser claramente necessária. Quanto ao seu uso na amamentação, este é permitido (104).

Os efeitos secundários observados com a administração de Adalimumab são muito semelhantes aos do Infliximab, destacando-se novamente a ocorrência de infeções. Vários são outros os efeitos verificados como o cancro da pele, alterações na visão, dor musculoesquelética, espasmo muscular, compromisso renal e alterações de cicatrização (104).

### **C.III. GOLIMUMAB**

O Golimumab trata-se de um outro anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, produzido por uma linha celular de hibridoma murínica através da tecnologia de ADN recombinante (106).

Assim como acontece com os anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$  anteriormente detalhados, o Golimumab atua inibindo ambas as formas de TNF- $\alpha$ , tendo com alvo apenas um único epítopo desta proteína (107). No entanto, este mostrou possuir uma maior afinidade para estas formas e consequentemente uma maior capacidade para as neutralizar, quando comparado com o Infliximab e o Adalimumab. Para além disto, mostrou ser superior a estes em termos de estabilidade conformacional, de capacidade inibitória da citotoxicidade induzida pelo TNF- $\alpha$  e de ativação de células endoteliais (108).

Autorizado pela EMA em 2009, a única marca que comercializa este medicamento biológico é a *Simponi*<sup>®</sup>. Está disponível sob a forma de caneta e seringa pré-cheias, nas doses de 50mg/0,5mL e 100mg/ml (106).

Ao contrário dos anti-TNF $\alpha$  prévios, o Golimumab apenas tem indicação para o tratamento da CU ativa moderada a grave em doentes adultos (a eficácia e segurança deste medicamento não foi estudada em doentes com idade inferior a 18 anos) que não demonstraram ter uma resposta considerada adequada à terapêutica convencional. Também a sua posologia irá depender do peso corporal do doente:

- i. Peso corporal inferior a 80 Kg
  - a. Administração de uma dose inicial de 200 mg de Golimumab, seguida de uma dose de 100 mg na 2<sup>a</sup> semana;
    - i. Caso o doente apresente uma boa resposta, administrar uma dose de 50 mg na semana 6 e, a partir dessa, de 4 em 4 semanas.
    - ii. Se a resposta for inadequada, o doente pode beneficiar da continuidade de tratamento com 100 mg na semana 6 e, a partir dessa, de 4 em 4 semanas;
  - b. Peso corporal igual ou superior a 80 Kg
    - i. Administração de uma dose inicial de 200 mg, seguida de uma dose de 100 mg na 2<sup>a</sup> semana e a cada 4 semanas (106).

Tal como acontecia com o Adalimumab, pode ser administrado por via subcutânea pelo doente após instrução prévia (caso o médico considere adequado), proporcionando-lhes autonomia na administração do seu medicamento. Além desta vantagem, o Golimumab tem um intervalo de administração, na fase de manutenção, superior aos restantes anticorpos anti-TNF $\alpha$ , tornando assim a terapêutica mais cómoda para o doente (109).

A resposta clínica ao Golimumab é tipicamente alcançada entre as 12 e as 14 semanas após o início de tratamento. A continuação do mesmo deve ser reconsiderada em doentes que não demonstrem benefício terapêutico neste período de tempo (106).

Relativamente a contraindicações e interações medicamentosas, estas assemelham-se às verificadas nos restantes anticorpos anti-TNF $\alpha$ . Quanto ao seu uso em grávidas e na amamentação, este deve ser evitado (106).

De entre os efeitos secundários que podem ser consequência desta terapêutica, destacam-se alguns dos mais comuns: infeções (bacterianas, virais, fúngicas e das vias respiratórias), reações alérgicas, anemia, leucopenia, tonturas, cefaleias, parestesias, insónias, depressão, hipertensão, asma, dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, estomatite, colite, gastrite, aumento das transaminases, dermatite, alopecia, fraturas ósseas (106).

## **II.II. Inibidores de Integrinas**

### **A. Mecanismo de Ação**

Outras das classes de medicamentos biológicos que têm demonstrado ser eficazes na DDI são os inibidores das integrinas (110).

A integrinas são recetores transmembranares resultantes da heterodimerização de uma subunidade  $\alpha$  e uma subunidade  $\beta$ , que se encontram envolvidas na adesão, sinalização e migração celulares (110,111). De entre as integrinas mais relevantes em mecanismos associados ao tráfego intestinal destacam-se as  $\alpha1\beta4$ ,  $\alpha4\beta7$  e  $\alpha E\beta7$  (112). A integrina  $\alpha4\beta7$  encontra-se expressa especificamente numa população de linfócitos T de memória (CD4+), que estão envolvidos neste tráfego entre a corrente sanguínea e o trato gastrointestinal, fenómeno designado de *homing* (112,113). Esta vai ligar-se a um dos seus ligandos, a molécula de adesão molecular MadCAM-1, que é expressa quer no endotélio de vénulas da lâmina própria do intestino delgado e cólon quer nas Placas de Peyer. A expressão desta molécula de adesão sofre *upregulation* devido a estímulos com a citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$ , que se encontra tipicamente elevado em doentes com DII (111). Assim, após alterações necessárias que as integrinas executam por forma a ativar a sua função adesiva, ligam-se então ao seu recetor permitindo a migração leucocitária para locais onde existe inflamação (110).

Os anticorpos anti-integrinas atuam inibindo esta ligação e consequentemente bloqueando a migração de células inflamatórias para locais lesados, evitando assim a continuação do processo inflamatório. Por inibirem o fenómeno de migração e não os mediadores inflamatórios diretamente como se verificava com os anticorpos anti-TNF $\alpha$ , o seu início de ação demonstra ser mais lento que estes, embora resulte numa manutenção estável em doentes que respondem a esta terapêutica (110).

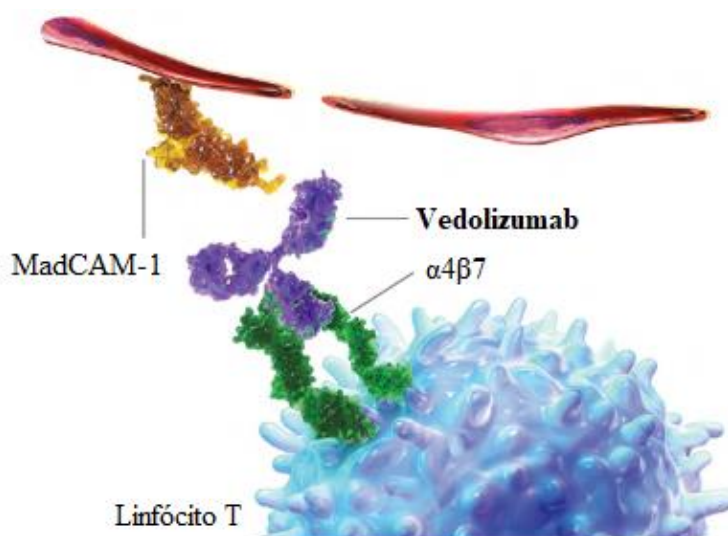
### **B. Medicamentos Biológicos**

#### **B.I. VEDOLIZUMAB**

Atualmente, apenas se encontra aprovado pela EMA um medicamento biológico anti-integrina, tratando-se do Vedolizumab. O seu mecanismo de ação principal prende-se então

com a inibição da ligação entre a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , expressa em linfócitos em tropismo para o trato gastrointestinal (113), e a MadCAM-1, bloqueando um passo crítico na infiltração de células que expressam esta integrina para o intestino (111). Desta forma, este anticorpo possui atividade anti-inflamatória, prevenindo a adesão e infiltração de células T na mucosa intestinal, processo que se verifica em doentes com DC e CU (105).

Este anticorpo monoclonal IgG1 humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês (114), apresenta como principais vantagens a sua especificidade e seletividade. O Vedolizumab tem como alvo somente a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , não inibindo nenhum dos outros heterodímeros,  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha E\beta 7$  [Figura 5]. Tal permite que este anticorpo não tenha probabilidade de provocar efeitos secundários indesejáveis além do trato gastrointestinal, uma vez que não possui especificidade para outras integrinas e portanto não têm ação nos locais onde estas possam assumir funções. Além disto, o Vedolizumab inibe seletivamente a interação com a MadCAM-1 e a fibronectina, expressa na matriz extracelular, mas não intervém na ligação da  $\alpha 4\beta 7$  com a VCAM-1, outra molécula de adesão expressa na superfície luminal do endotélio. Deduz-se então que este anticorpo não afeta o tráfego de linfócitos para outros tecidos senão o do trato gastrointestinal (115).



**Figura 5** – Representação da interação entre o anticorpo monoclonal Vedolizumab, da integrina  $\alpha 4\beta 7$  e do seu ligado MadCAM-1. Adaptado de (116).

A única formulação comercializada com a substância ativa sendo o Vedolizumab é a *Entyvio*<sup>®</sup> que o apresenta sob a forma de um pó para concentrado para solução de perfusão (330mg) que após reconstituição por cada mililitro de solução estão presentes 60 mg de Vedolizumab (114).

Encontra-se indicado para o tratamento da DC como para a CU, em doentes adultos com doença ativa, moderada a grave, que são intolerantes, responderam de forma adequada ou deixaram de apresentar resposta à terapêutica convencional ou a um agente anti-TNF $\alpha$ . A sua utilização na população pediátrica não se encontra recomendada uma vez que não foi testada a segurança e eficácia em doentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos de idade (114).

Este medicamento deve ser administrado apenas por via intravenosa, sendo previamente reconstituído e diluído, tendo a perfusão a duração de 30 minutos. Relativamente à posologia esta é semelhante na DC e na CU:

- i. Administração de 300 mg de Vedolizumab por perfusão IV na semana 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas;
  - a. Se o doente com CU não demonstrar benefício clínico até à semana 10, a terapêutica deve ser descontinuada;
  - b. Os doentes com DC que mostraram uma redução na sua resposta poderão beneficiar de uma dose na semana 10;
    - i. Na semana 14, a terapêutica pode ser continuada a cada 8 semanas apenas em doentes que apresentaram resposta ao tratamento. Se até a esta semana doentes com DC não mostraram benefício terapêutico a terapêutica deve ser descontinuada;
  - c. Existem doentes que podem beneficiar de um aumento de frequência posológica: 300 mg de Vedolizumab a cada 4 semanas;
  - d. Se por qualquer razão o tratamento for interrompido e a terapêutica tiver de ser reiniciada, a dosagem a cada 4 semanas pode ser uma opção a adotar (114).

O uso de Vedolizumab é contraindicado se existir hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação; em caso de infeções graves ativas (como, tuberculose, septicemia, citomegalovírus e listeriose) ou em caso de infeções oportunistas (como, a leucoencefalopatia multifocal progressiva). Relativamente a interações medicamentosas, deve ter-se especial cautela na administração de vacinas vivas administradas oralmente durante a terapêutica com Vedolizumab. Na gravidez e amamentação, pelo número de estudos ser escasso, a sua utilização deve ser evitada, exceto se o benefício for claramente superior aos possíveis riscos para a mãe e para o feto/lactente, respetivamente (114).

A terapêutica com este medicamento biológico pode originar alguns efeitos secundários, destacando-se os mais comuns: nasofaringites, bronquite, sinusite, faringite, infeção do trato respiratório superior, cefaleias, parestesias, congestão nasal, tosse, gastroenterite, abscessos e fissuras anais, hemorroidas, náuseas, dispepsia, obstipação, flatulência, hipertensão, erupção cutânea, prurido, eczema, acne, artralgias, espasmos e fraqueza muscular (114).

### **II.III. Inibidores da IL-12 e IL-23**

#### **A. Mecanismo de Ação**

O paradigma das células efectoras Th1/Th2/Th17 (anteriormente abordado) tem demonstrado ser relevante para a complexa patogénese da DII. As IL-12 e IL-23 encontram-se envolvidas com a ativação e produção das células referidas. Por isso, desde há muito que o estudo da inibição das vias de sinalização destas IL despertaram interesse terapêutico. Dados experimentais indicaram posteriormente que o bloqueio da IL-12 e IL-23 conferia proteção e benefício em relação a doenças autoimunes e inflamatórias, estando incluída a DII, tornando-as então alvos terapêuticos interessantes (117).

A IL-12 e a IL-23 são citocinas pertencentes à família de citocinas IL-12 e da superfamília IL-6. Ambas são heterodiméricas bem como os seus respetivos recetores. A IL-12 é então constituída pelas subunidades proteicas p40 e p35 que se ligam ao seu recetor, expresso na superfície das células NK e células T, através das cadeias IL-12R $\beta$ 1 e IL-12R $\beta$ 2, respetivamente (117). A IL-23 é formada também pela subunidade proteica p40 em conjunto com a p19, ligando-se então as cadeias respetivas no seu recetor, expresso à superfície das células efectoras, IL-12R $\beta$ 1 e IL-23R. Uma vez que estas IL partilham a mesma subunidade, p40, quem confere a especificidade de sinalização são as subunidades únicas de cada IL com os seus recetores. Apesar disto, a IL-12 e a IL-23 somente existem como citocinas secretadas e por isso quer a IL-12p35 quer a IL-23p19 não são secretadas intracelularmente senão com ligação covalente à subunidade p40 (118).

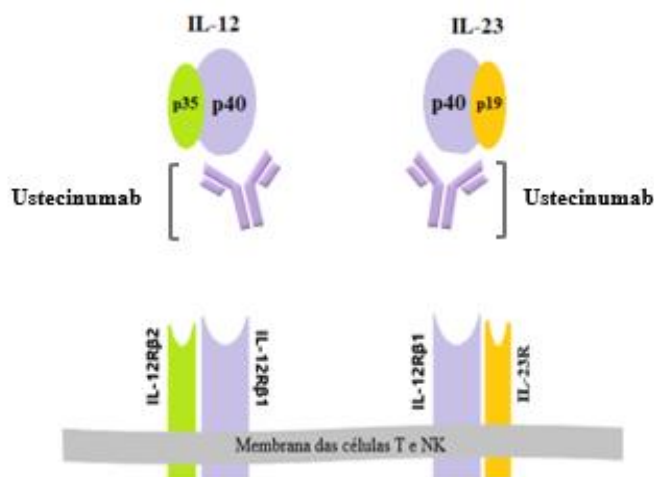
A ação dos inibidores das IL-12 e IL-23 consiste na neutralização das funções biológicas das mesmas, dado que impede a ligação da subunidade p40 das IL à cadeia IL-12R $\beta$ 1 (118). Desta forma são inibidas as respostas mediadas pela IL-12 como a ativação das vias STAT 4 e STAT 6, diferenciação das células T imaturas em célula Th1 e consequente produção de INF $\gamma$  e promoção da proliferação e funções das células NK e células T citotóxicas; sendo igualmente inibidas as mediadas pela IL-23 como a fosforilação intracelular da STAT 3, ativação de células imunes, como linfócitos, e citocinas, como IL-17 (117).



## B. Medicamentos biológicos

### B.I. USTECINUMAB

O Ustecinumab trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que é produzido numa linhagem de células de mieloma murino (119). O mecanismo de ação do Ustecinumab descrito anteriormente leva à neutralização da sinalização, ativação e produção de citocinas mediadas pelas IL-12 e IL-23, não afetando respostas imunes produzidas por outras citocinas ou mecanismos celulares (118) [Figura 6].



**Figura 6** – Exibição da interação entre o anticorpo monoclonal Ustecinumab e o respectivo alvo terapêutico. Adaptado de (120).

Comercializado na Europa sob a marca de *Stelara*®, encontra-se disponível em 3 doses diferentes: 45 mg/0,5m, 90 mg/mL ambas soluções injetáveis em frasco para injetáveis ou seringas pré-cheias; e 130 mg concentrado para solução para em 26 mL (5 mg/ml). Esta última é somente administrada por via endovenosa enquanto as anteriores são administradas por via subcutânea (119).

Este medicamento encontra-se indicado quer para a DC quer para a CU, no tratamento de doentes adultos, com doença ativa, moderada a grave, que demonstram ser intolerantes, possuem contraindicações, não apresentam resposta apropriada ou deixaram de responder à terapêutica convencional, a um agente anti-TNFα ou outro biológico (119).

Relativamente à posologia, o tratamento com Ustecinumab é iniciado com uma dose intravenosa única que é dependente do peso corporal do doente, aquando da administração:

- i. Inferior a 55kg: 260 mg, sendo necessárias 2 ampolas de 130 mg;
- ii. Superior a 55 kg e igual ou inferior a 85 kg: 390 mg, sendo necessárias 3 ampolas de 130 mg;

- iii. Superior a 85 kg: 520 mg, sendo necessárias 4 ampolas de 130 mg (119).

O restante esquema terapêutico é efetuado com administrações subcutâneas, sendo que a primeira deve ser dada na semana 8 após a dose IV. As restantes administrações devem ocorrer num intervalo de 12 semanas. No entanto, se se verificar que o doente não responde adequadamente, pode aumentar-se a frequência da posologia para intervalos de 8 semanas. Caso os doentes não demonstrem resposta adequada 8 semanas após a primeira administração subcutânea, uma segunda dose pode ser administrada nesse momento. Ao fim de 16 semanas após a dose de indução IV ou de 16 semanas após a alteração para uma dose de manutenção com intervalos de 8 semanas, se não se verificar benefício clínico, deve considerar-se a descontinuação do tratamento (119).

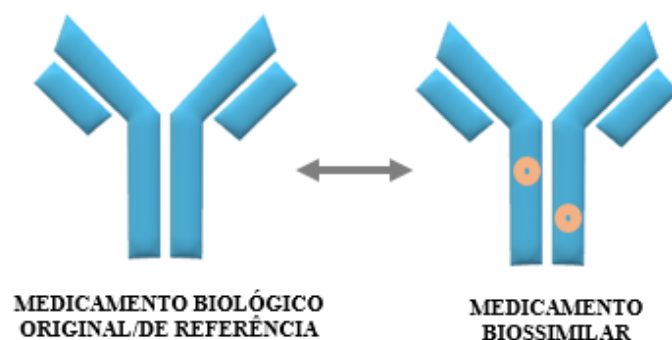
As contraindicações a esta terapêutica consistem na hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação e a presença de infeção ativa que seja clinicamente relevante, com uma tuberculose ativa. Quanto a interações medicamentosas, não foram realizados estudos em humanos, embora a administração concomitante com vacinas vivas não seja recomendada devido ao risco de infeção superior. A utilização de Ustecinumab na gravidez deve ser evitada por precaução, apesar de em estudos animais não se terem verificado efeitos prejudiciais ao feto/recém-nascido. Na amamentação este também deve ser evitado, uma vez que este medicamento pode causar potencialmente reações adversas no lactente (119).

Como consequência do tratamento com Ustecinumab, são vários os efeitos adversos passíveis de ocorrer, sendo os mais frequentes: infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite, dor orofaríngea, fadiga, dor e eritema no local de infeção, prurido, tonturas, cefaleias, dorsalgia, mialgia, artralgia, diarreia, náuseas e emese (119).

### **III. Medicamentos Biossimilares**

A introdução da terapêutica biológica revolucionou o tratamento da DII. Contudo, um grande obstáculo à sua utilização é o facto de serem medicamentos dispendiosos (121). Expiradas as patentes de medicamentos biológicos de referência, existe a oportunidade de surgirem os biossimilares: medicamentos biológicos semelhantes aos originais, nomeadamente quanto à sua segurança, eficácia e qualidade. Podem ser categorizados em 3 grupos:

- i. Anticorpos monoclonais;
- ii. Produtos que se assemelham a substâncias naturais corporais;
- iii. *Engineered proteins* (122) [Figura 7].



**Figura 7** – Representação de um medicamento biológico de referência e o seu biossimilar (123).

Apesar dos biossimilares serem versões do medicamento de referência, ao contrário o que se sucede nos compostos químicos, estes não são genéricos dos biológicos inovadores. Tal ocorre devido: ao complexo processo de fabrico e à sensibilidade do medicamento às condições do mesmo; à difícil acessibilidade quanto à linha celular utilizada no medicamento biológico original (121); à heterogeneidade molecular inerente; e ao facto de métodos analíticos serem insuficientes para detetar diferenças entre o biológico de referência (90). Admite-se então que possam existir diferenças indesejáveis relativamente à eficácia clínica, segurança, pureza, potência, estabilidade e imunogenicidade, tornando-se desta forma não apropriada a substituição entre medicamentos biológicos de referência por biossimilares. Por forma a evitar que tal aconteça, é necessário estes últimos sejam sujeitos a estudos e procedimentos de aprovação específicos e rigorosos (90,121). Assim na Europa, a EMA, entidade responsável também pela aprovação destes medicamentos, após avaliação do seu Comité de Medicamentos para Uso Humano, em 2005, criou uma via regulamentar para permitir comprovar a biossimilaridade entre estes medicamentos (122).

Atualmente na terapêutica da DII, apenas existem medicamentos biossimilares disponíveis na classe dos agentes anti-TNF $\alpha$ , o Infliximab e o Adalimumab, já referidos anteriormente. Entre estes dois medicamentos, foi a patente do Infliximab que expirou em primeiro lugar, dando origem ao aparecimento de 4 biossimilares: *Inflextra*<sup>TM</sup>, *Remsima*<sup>TM</sup>, *Flixabi*<sup>®</sup> e *Zessly*<sup>®</sup>, o último biossimilar a ser aprovado em 2018. Posteriormente também o Adalimumab viu a sua patente expirar, surgindo assim 6 biossimilares: *Amgevita*<sup>®</sup>, *Hyrimoz*<sup>®</sup>, *Hulio*<sup>TM</sup>, *Imraldi*<sup>®</sup>, *Idacio*<sup>®</sup>, *Kromea*, estes dois últimos aprovados recentemente em 2019 (102).

De entre as vantagens dos biossimilares, destaca-se a redução dos custos do tratamento com estes medicamentos. O desenvolvimento temporalmente extenso e a dispendiosa produção de medicamentos biológicos contribuem para um tratamento de custo elevado. Desta forma, os

biossimilares possuem tipicamente uma redução entre 15 a 30% no seu custo relativamente aos medicamentos de referência (90). Como consequência tal permitirá que exista uma poupança de custos no Sistema Nacional de Saúde, permitindo um maior acesso a este tipo de terapêutica aos doentes, levando a um aumento de opções terapêuticas disponíveis que podem traduzir-se numa melhoria de resultados e benefícios terapêuticos (124). No entanto, esta redução não demonstra ser tão significativa como ocorre ao nível dos medicamentos genéricos nos compostos químicos, uma vez que os biossimilares acarretam relatórios de aprovação (122), comercialização, armazenamento e farmacovigilância que exigem procedimentos especiais (121). Os biossimilares também apresentam desvantagens como o possível risco de desenvolvimento de efeitos secundários e de reações de imunogenicidade quando existe alteração de um medicamento biológico de referência para uma biossimilar (89).

A utilização deste tipo de medicamentos biológicos encontra-se num processo crescente e deste modo torna-se fulcral uma educação quer para o doente quer para os profissionais de saúde, dado que a perceção e opinião destes torna-se importante para a compreensão e aceitação da terapêutica por parte dos doentes (124). Na perspetiva dos profissionais de saúde pode existir algum receio no uso de biossimilares relativamente à eficácia e segurança dos mesmos, visto que não são cópias exatas dos biológicos originais. Este receio relaciona-se também com a questão da imunogenicidade sendo esta uma grande preocupação, e o facto de a sua aprovação na DII foi realizada através de extrapolação de dados provenientes de outras indicações e não de estudos específicos para a DII. Por isso é essencial que obtenham informações precisas e adequadas sobre biossimilares, por forma a tomarem decisões responsáveis e convenientes (121). Relativamente ao doente, a não familiarização com os biossimilares pode originar lacunas na sua visão, tornando-se relutantes na utilização destes medicamentos. É então necessário informar e esclarecer com o doente todas as dúvidas que possam existir, e por isso: definir correta e claramente um biossimilar e explicar diferenças entre o medicamento biológico de referência e entre o conceito de medicamentos genéricos; dar a conhecer o processo de aprovação, informando-o da eficácia e a segurança comprovadas e estudadas para estes fármacos; informar sobre o acesso e o custo dos biossimilares são alguns dos exemplos de conteúdo a transmitir ao doente para que ajude numa melhor aceitação desta terapêutica (124).

Relativamente à substituição de um medicamento biológico de referência pelo seu biossimilar, na Europa não se encontra recomendado que esta se faça de forma automática. Ainda assim, a EMA não possui autoridade para designar um biossimilar como permutável e por isso, são as entidades nacionais competentes que têm poder de decisão. Estas entidades têm

acesso à informação submetida a avaliação por parte da EMA bem com os dados apresentados de modo a justificar as suas decisões (125). Em Portugal, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (órgão consultivo do INFARMED, IP) emitiu orientações, em 2016 e 2018, acerca de medicamentos e a permuta entre medicamentos biológicos inovadores e medicamento biossimilar, respetivamente, destacando-se:

- i. Em doentes que tenham iniciado a sua terapêutica com o medicamento de referência, só é recomendada a substituição após 6 meses de tratamento;
- ii. Deve ser promovida a alteração em todos os doentes que se encontrem clinicamente estáveis com a terapêutica atual;
- iii. No caso de serem novos doentes, o tratamento deverá ser iniciado com o medicamento biológico de referência ou biossimilar mais economicamente favorável para a instituição que o vai disponibilizar (126,127).

#### **IV. Normas de Orientação Clínica**

A existência de normas de orientação terapêutica é de extrema importância. Permite que exista uma uniformização dos regimes terapêuticos a adotar e consequentemente da prescrição dos mesmos, contribuindo assim para o aumento da eficácia e qualidade dos serviços de saúde. Além disto, possibilita a redução de determinados erros e efeitos secundários dispendiosos e que podem ser prevenidos (128).

##### **IV.I. Doença de Crohn**

A terapêutica da DC ativa, moderada a grave, consiste em duas etapas: a indução da remissão e a manutenção da mesma. A utilização de agentes anti-TNF- $\alpha$ , como o Infliximab IV e o Adalimumab SC, é recomendada no tratamento da DC ativa, moderada a grave, quando existe falha ou intolerância em relação à terapêutica convencional (129). Uma vez que demonstraram ser eficazes quer na indução como na manutenção da remissão da DC, podem ser usados nestas fases:

- i. Em monoterapia;
- ii. Em terapia combinada com um imunossupressor (129);
  - a. Como exemplo, no estudo SONIC, a combinação de Infliximab com AZA mostrou ser eficaz na indução da remissão da DC, verificando-se também uma maior cicatrização da mucosa intestinal;
  - b. Se a remissão na DC foi alcançada com esta opção, a manutenção da mesma deve ser efetuada com o mesmo regime (72).

Caso exista intolerância, contraindicação, ausência ou uma resposta ineficaz após tratamento com agentes anti-TNF $\alpha$ , existem algumas alternativas/estratégias recomendadas que podem ser adotadas:

- i. A otimização da dose destes agentes, quer através de um aumento da mesma ou de uma redução do intervalo de administração;
- ii. A troca para um agente anti-TNF $\alpha$  diferente pode ser uma opção a considerar (se a estratégia de otimização da dose falhar) (72,129);
- iii. O uso de Vedolizumab e também o de Ustecinumab:
  - a. O Vedolizumab pode também ser utilizado após uma terapêutica convencional não adequada. No entanto, a sua utilização demonstra ser mais útil na prática clínica em doentes que esgotaram as alternativas terapêuticas, em particular nos doentes onde houve ausência de resposta a dois agentes anti-TNF $\alpha$ ;
  - b. O Ustecinumab pode ser igualmente utilizado em substituição de um agente anti-TNF $\alpha$  após falha da terapêutica convencional ou em substituição do Vedolizumab após ausência de resposta clínica a um agente anti-TNF $\alpha$ ;
- iv. Avaliar se o doente pode ser elegível para participar de um ensaio clínico, conforme disponibilidade, com novos agentes terapêuticos;
- v. Considerar intervenção cirúrgica (129) [Figura 8].

O medicamento biológico a iniciar deve ser o mais economicamente favorável, dependendo de fatores como o custo de administração, e variando de doente para doente. A terapêutica adotada pode ser utilizado até que exista falha do mesmo, necessidade de intervenção cirúrgica ou até 12 meses após o seu início. O tratamento apenas deve ser continuado se se verificar que a doença continua ativa, sendo esta atividade confirmada pela sintomatologia apresentada pelo doente em conjunto com marcadores biológicos e investigação necessária, estando incluída a realização de endoscopia. A avaliação da necessidade da terapêutica deve ser analisada num período de 12 meses. Caso o doente se encontre em remissão clínica, pode ser considerada a descontinuação do tratamento (129).

#### **IV.II. Colite Ulcerosa**

Para a indução da CU ativa, moderada a grave, são recomendados os agentes anti-TNF $\alpha$  (Infliximab IV, Adalimumab SC e Golimumab SC) no caso de existir falha da terapêutica convencional, contraindicações ou intolerância à mesma. A escolha sobre qual destes agentes deve ser utilizado dependerá do doente e dos custos associados, se um ou mais tratamentos forem considerados adequados (130).

Por forma a induzirem a remissão da doença com maior eficácia, é recomendada a utilização em conjunto com fármacos da classe das tiopurinas, AZA ou 6-MP (82,131). Ao fim de 8 a 12 semanas de utilização de agentes anti-TNF $\alpha$ , deve ser avaliada a sua resposta e verificar se existe necessidade de alteração do tratamento. Se a resposta não for suficientemente eficaz, deve-se em primeiro lugar tentar a otimização da dose, através do aumento da mesma ou diminuindo o intervalo de administração (131). Caso a resposta continue a não ser adequada, pode optar-se pela alteração para outro agente anti-TNF $\alpha$  ou iniciar a utilização do Vedolizumab (sendo que a sua resposta deve ser avaliada até 14 semanas após o começo do tratamento) (82,131). No que concerne ao Ustecinumab, apesar de anteriormente ter sido descrito como medicamento biológico disponível para o tratamento da CU, este apenas foi aprovado pela EMA para a referida indicação terapêutica no presente ano (132) e posteriormente à publicação das *guidelines* (130) utilizadas na redação desta monografia, razão pela qual não se encontra incluído nas normas de orientação clínica descritas relativas à CU.

Na manutenção da terapêutica, caso a remissão da doença tenha sido alcançada através da utilização de medicamentos biológicos, a sua continuação é apropriada concomitantemente, ou não, com AZA ou 6-MP. Como alternativa, estes últimos podem ser utilizados como manutenção da remissão da terapêutica (82).

O tratamento com os medicamentos biológicos referidos deve ser continuado até ausência de benefício clínico, necessidade de realização cirúrgica ou 12 meses após o seu início. Se existir continuação da terapêutica, o benefício deve ser claro e reavaliado num período de 12 meses, onde é reconsiderada a pertinência da terapêutica adotada. Caso o doente apresente um quadro de remissão clínica estável, é recomendada a descontinuação da terapêutica (130).

Outra situação onde também existe aplicação de fármacos biológicos são nos casos de agudização da CU grave. Nesta situação em particular, existem duas linhas de tratamento:

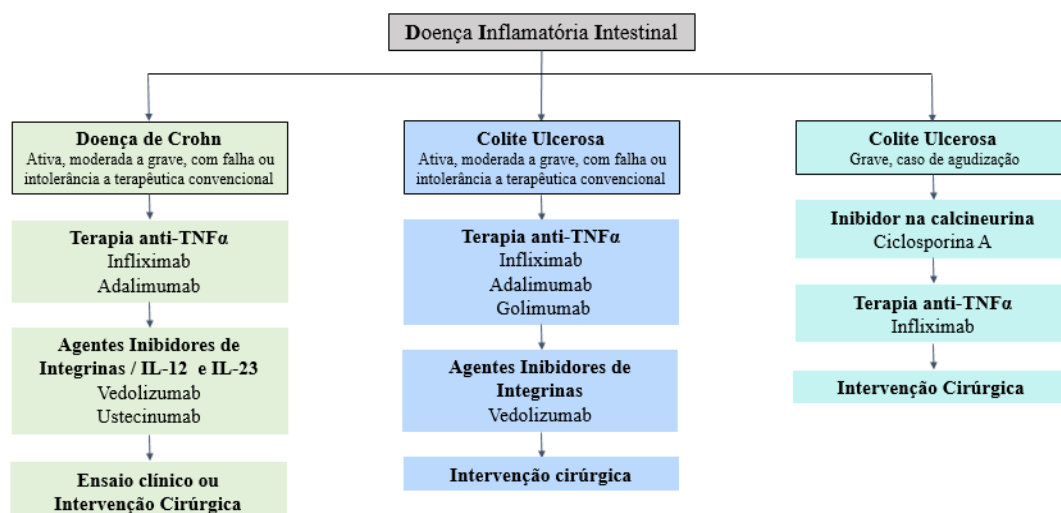
- i. Com Ciclosporina A, sendo que deve ser utilizada com precaução devido aos seus efeitos secundários (82);
  - a. Um tratamento estudado que pode ser adotado é a administração por via intravenosa na dose de 2 mg/kg/ diariamente durante 5 a 7 dias, após a ausência o insuficiente resposta ao tratamento convencional, quando hospitalização devido a um episódio de exacerbação (130);
  - b. Caso exista resposta a esta alternativa, o doente continuará o tratamento com CSA oral com a dose de 2 mg/kg/dia, num período de 3 meses (130,131). Se a

resposta se mostrar adequada, é aconselhado descontinuar a ciclosporina e iniciar um fármaco pertencente à classe das tiopurinas, como a AZA e o 6-MP, uma vez que foi demonstrado que esta transição atua como fator preventivo de ocorrer uma futura colectomia (82,131);

- ii. Com o Infliximab, caso exista intolerância ou a utilização da CSA não demonstre ser clinicamente apropriada (130);
  - a. Este é utilizado na mesma circunstância acima descrita para a CSA. É administrado em 3 doses, 5 mg/kg por perfusão IV;
  - b. Caso exista resposta, é descontinuada a terapêutica convencional e é introduzida a AZA (82,130).

Se se verificar ausência de resposta clínica inicial a alguma das alternativas descritas, é recomendada a realização de uma colectomia (82,131) [Figura 8].

A escolha da terapêutica a adotar deve ter em conta a preferência do doente e dos custos associados. Nos casos da DC e CU ativa, moderada a grave, em detrimento da resposta apresentada ao tratamento implementado, existem opções caso esta demonstre ser ou não adequada (92). Na presente monografia, encontra-se proposto na seção “Perda de Resposta” referente à terapêutica biológica, um esquema [Figura 9] onde são apresentadas alternativas que podem auxiliar na decisão clínica aquando resposta inadequada a este tratamento.



**Figura 8** - Possível algoritmo de prática clínica, baseado em guidelines para DII nas situações descritas. Adaptado de (92,129,130).



#### **IV.III. Em Portugal**

Atualmente em Portugal, não se encontram autorizados pelo INFARMED a utilização de todos os medicamentos acima descritos para a terapêutica da DII, como o caso do Ustekinumab. Desta forma, para o tratamento da DII, estão disponíveis as seguintes linhas para o tratamento, publicadas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica:

- i. 1ª Linha para DC na população adulta e pediátrica:
  - a. Infliximab;
  - b. Adalimumab;
- ii. 1ª Linha para CU em doentes adultos:
  - a. Infliximab;
  - b. Adalimumab;
  - c. Golimumab;
- iii. 1ª Linha para CU em doentes pediátricos:
  - a. Infliximab;
  - b. Adalimumab;
- iv. 2ª Linha para DC e CU em doentes adultos:
  - a. Vedolizumab (133).

#### **V. Eficácia da Terapêutica biológica**

Devido à grande importância da terapêutica biológica, houve necessidade de realizar estudos que demonstrassem a sua eficácia (134). Contudo, uma vez que não existem estudos que façam uma comparação direta entre um novo medicamento ou uma nova classe com o tratamento *standard*, é através das meta-análises que de forma indireta estes medicamentos são comparados em detrimento de um parâmetro desejado, neste caso, a sua eficácia no tratamento da DII. Assim, estas podem fornecer informação importante quanto ao uso destas classes farmacológicas na prática clínica, nomeadamente quando é que devem ser utilizadas consoante o curso e evolução da doença, que em conjunto com fatores como a própria experiência do médico, contribuem para uma melhor decisão relativa ao tratamento (135).

Relativamente à DC, em doentes que não foram previamente expostos a terapêutica biológica anti-TNF $\alpha$ , são o Infliximab e Adalimumab os medicamentos biológicos que apresentam resultados mais positivos relativamente à indução da remissão, à resposta clínica por parte do doente, sendo por isso utilizados como primeira linha de tratamento. Demonstraram ser também superiores na manutenção da remissão em relação aos restantes

fármacos. O Vedolizumab e Ustecinumab podem também ser opções como primeira linha de tratamento, apresentando uma maior segurança. Nos doentes já expostos a agentes anti-TNF $\alpha$ , para a indução da remissão, embora possam ser os dois utilizados, o Ustecinumab demonstrou maior evidência em comparação com o Vedolizumab. O Adalimumab pode também ser considerado uma alternativa viável, no caso de intolerância ou perda de resposta secundária a um fármaco anti-TNF $\alpha$  (135).

Quanto à CU, todos os fármacos biológicos (Infliximab, Adalimumab, Golimumab e Vedolizumab), mostraram ser superiores tanto a nível da indução da remissão, como na resposta clínica e cicatrização da mucosa intestinal, comparativamente ao placebo (136). O Infliximab demonstrou ser mais eficaz que o Adalimumab em relação aos parâmetros anteriormente referidos, sendo que na indução da cicatrização da mucosa intestinal tal é verificado tanto em monoterapia como em associação com a AZA (136,137).

Constatou-se ainda que o uso de Vedolizumab, em terapêutica de manutenção, aparenta benefícios uma vez que despoleta uma cicatrização da mucosa do intestino (137) e uma resposta clínica contínua (136). Também o Ustecinumab mostrou ser superior relativamente à indução e manutenção da remissão, quando comparado com o placebo (138).

### ***V.I. Eficácia a Longo Prazo***

Relativamente à eficácia a longo prazo do tratamento com Infliximab, num estudo que avaliou 469 doentes com DC, verificou-se um benefício clínico durante 5 anos de utilização deste medicamento biológico de 55,7% dos doentes. Em acréscimo, foi também verificado que aquando a utilização de uma terapêutica de manutenção planeada, o uso de Infliximab a longo prazo foi bem tolerado, diminuindo a necessidade de intervenção cirúrgica (139). Quanto à sua eficácia a longo prazo na CU também foi observado benefício clínico em doentes que realizaram 3 anos adicionais de terapêutica de manutenção com Infliximab (140).

No caso do Adalimumab, num estudo que pretendia averiguar a eficácia deste durante 4 anos de utilização, verificou-se que doentes com DC mantiveram remissão clínica a longo prazo assim como resposta ao tratamento durante o período de tempo pretendido, em proporções significativas. Constatou-se também que um aumento de dose pode aumentar a eficácia deste fármaco, sendo que quando foram incluídos doentes que realizavam Adalimumab semanalmente demonstraram taxas de remissão superiores aqueles que efetuavam a administração do mesmo apenas de 2 em 2 semanas (141).

Quanto à utilização do Golimumab, doentes com CU que responderam adequadamente a este fármaco durante 52 semanas e que permaneceram com este tratamento de manutenção ao longo de 3 anos, demonstraram benefício clínico (142).

Relativamente ao Vedolizumab foi efetuado um estudo contínuo GEMINI LTS, que tem como objetivo o estudo da utilização deste fármaco a longo prazo em doentes com DII, sendo avaliada a exposição a este fármaco durante 152 semanas (143,144). Nos doentes com DC verificou-se que apresentaram resposta apropriada na fase de indução da remissão da patologia, (145). Exibiram taxas de remissão de 71% após 52 semanas, de 69% após 104 semanas e de 43% após 152 semanas de tratamento, considerando os doentes que suspenderam o estudo por perdas de eficácia (143). Os doentes com CU que responderam adequadamente à indução da remissão, apresentaram taxas de remissão de 74% após 52 semanas, 78% após 104 semanas e de 46% após as 152 semanas de tratamento, tendo em conta os doentes que possam ter suspenso o estudo por perdas de eficácia (144).

Quanto ao Ustekinumab, no estudo contínuo IM-UNITI de 5 anos, foi demonstrado que nos doentes com DC que responderam ao fármaco na fase de indução da remissão, a manutenção da eficácia e as taxas de resposta permaneceram estáveis após 92 semanas de tratamento (146).

## **V.II. Terapias Step-Up e Top-Down**

A eficácia da terapêutica biológica encontra-se também relacionada com o momento em que é introduzida no curso da doença. Tradicionalmente é utilizada a terapia *step-up*, que consiste no uso de medicamentos considerados convencionais, sendo mais seguros e com eficácia menor, adotando progressivamente medicamentos com uma maior eficácia, acarretando, contudo, um maior risco (147). No entanto, recentemente tem sido alvo de atenção o tratamento *top-down*. Ao contrário do anterior, existe uma introdução de fármacos imunossuppressores e/ou biológicos numa fase mais inicial da DII, previamente à falha terapêutica convencional, em caso de doença moderada a grave, com o objetivo de modificar o curso natural da DII (145,148). Verificou-se então que este tratamento mostrou ser mais eficaz que o método convencional por deste resultar uma melhor cicatrização da mucosa intestinal, prevenir a necessidade de hospitalização e de não ser necessária a utilização de fármacos corticosteróides por forma a induzir a remissão da doença (145). Esta evidência foi constatada para a DC, não estando totalmente elucidado se o mesmo acontece no caso da CU. Relativamente aos fármacos utilizados, existe maior evidência estudada e demonstrada nos agentes anti-TNF $\alpha$ , sendo ainda incerto se as vantagens da sua utilização também se verificam para outros agentes como o Vedolizumab e o Ustekinumab (148).

No entanto, esta estratégia apresenta também desvantagens como o seu elevado custo e os efeitos secundários associados. Desta forma, não deve ser aplicada de forma genérica, sendo fulcral a seleção correta dos doentes que maior benefício desta terapêutica retiram. Assim, esta seleção deve ser reservada a doentes com um prognóstico de doença grave e desfavorável podendo este ser previsto através de fatores que incluem: idade jovem, presença de doença perianal aquando o diagnóstico e a necessidade de tratamento com fármacos corticosteróides (149).

### **V.III. Perda de Resposta**

Os agentes anti-TNF $\alpha$  são normalmente os medicamentos biológicos utilizados em primeira linha em doentes com DII, sendo estes por isso um pilar na terapêutica desta patologia. Contudo, cerca de 30 a 40% dos doentes não apresentam resposta a estes agentes ou poderão perdê-la posteriormente, existindo ainda a possibilidade de serem intolerantes a esta classe farmacológica (150).

O primeiro passo a adotar quando se verifica que o doente apresenta sintomatologia mesmo em tratamento com medicamento biológico, será aferir se a origem dos sintomas é provocada por uma DII ativa, ou se de outra situação, como uma infeção, que não consiga ser tratada com estes fármacos. Sendo a DII a origem confirmada, torna-se necessário perceber se se trata de um mecanismo de perda de resposta de origem primária ou secundária, por forma a optar pela melhor modificação ou otimização da terapêutica (151).

As medidas adotadas para contornar a perda de resposta ao fármaco biológico, como os agentes anti-TNF $\alpha$ , apresentada pelo doente, está dependente da razão que levou a esta perda. Assim:

- i. Se a razão for devido à incompatibilidade entre o mecanismo de ação do fármaco com o que provoca a patologia, é recomendada a troca para um medicamento de classe diferente, uma vez que possuirá um outro mecanismo, ou intervenção cirúrgica;
  - a. Esta situação ocorre na perda de resposta primária (não exclusivamente), onde apesar da concentração de fármaco adequada e ausência de anticorpos neutralizantes do agente biológico, o doente não responde ao fármaco;
- ii. Caso a razão se prenda com uma dose insuficiente ou uma rápida eliminação do fármaco (parâmetros farmacocinéticos e intrínsecos ao doente), aconselha-se o aumento da dose do fármaco, a redução do intervalo de administração ou a adição de um imunossupressor, como a AZA;

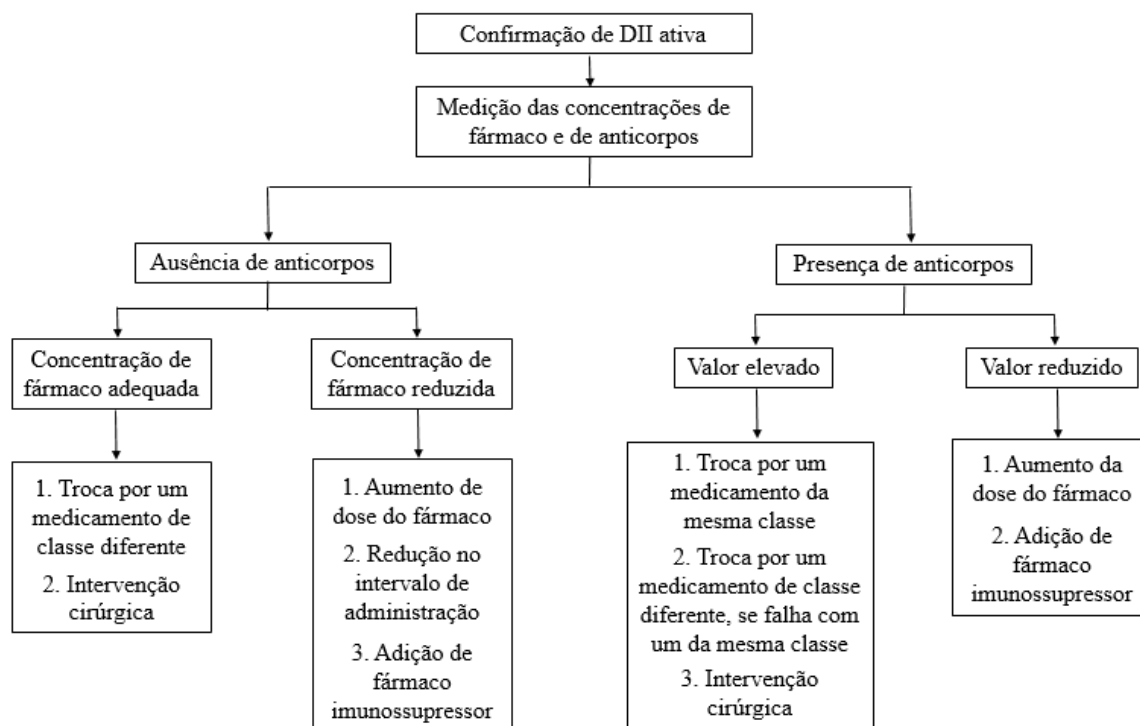
- a. A concentração de fármaco é reduzida ou indetetável e os anticorpos contra agentes biológicos encontram-se ausentes;
- iii. Na hipótese da razão ter origem na formação de anticorpos que neutralizam os medicamentos biológicos, a medida a tomar dependerá do valor dos mesmos:
  - a. Se o valor for baixo, sugere-se a adição de um fármaco imunossupressor, como a AZA, ou um aumento da dose do fármaco;
  - b. Se o valor for elevado, propõe-se a troca para um agente biológico da mesma classe, de classe diferente se houve falha num agente da mesma classe, ou intervenção cirúrgica;
  - c. A concentração do fármaco nesta situação encontra-se reduzida ou indetetável (151–153) [Figura 9].

O último caso abordado, refere-se à formação de anticorpos anti-fármaco (*ADAbs*), tipicamente anticorpos IgG (154), que são responsáveis pela neutralização de agentes biológicos, processo designado de imunogenicidade. A imunogenicidade é uma das principais causas da perda de resposta a estes agentes e por isso pode impactar de forma negativa aspetos como a eficácia, segurança e farmacocinética, afetando consequentemente o doente dado que se existe perda de resposta e um possível aumento dos efeitos secundários, acabará por agravar a sua condição clínica (155).

São múltiplos os fatores que podem influenciar a formação de *ADAbs*:

- i. Alusivos ao fármaco: os agentes anti-TNF $\alpha$  que possuem na sua constituição componentes murinos, nomeadamente o Infliximab, demonstram ser mais imunogénicos (156). No entanto, todos os medicamentos biológicos previamente abordados demonstraram capacidade de desenvolver imunogenicidade (155);
- ii. Relacionados com manuseamento e armazenamento do fármaco: agitação, exposição à luz, temperatura;
- iii. Associados ao doente: padrão genético, idade, tipo e atividade da doença;
- iv. Referentes à prescrição: dosagem e via de administração (154).

Estratégias como a administração de uma dose de carga (155) a adição de imunossupressores (AZA), esquemas terapêuticos de manutenção definidos ou tratamento prévio como fármacos corticosteróides em altas doses, podem auxiliar na redução deste fenómeno (157).



**Figura 9** – Esquema de decisão terapêutica após perda de resposta a um medicamento biológico anti-TNF $\alpha$ , considerando as concentrações de medicamento e anticorpos neutralizantes do mesmo, utilizando o método reativo de monitorização terapêutica de fármacos. Adaptado de (153).

A monitorização terapêutica de medicamentos através da avaliação das concentrações de fármaco tem como objetivo potencializar o benefício terapêutico de um fármaco, permitindo desta forma uma utilização eficiente do mesmo (158,159). Adicionalmente, possibilita a determinação de ADABs, permitindo uma melhor gestão da doença uma vez que se torna possível prever a resposta do doente a longo prazo, otimizar a terapêutica e reduzir o impacto económico da mesma. Existem disponíveis dois tipos de monitorização: a reativa, mais comumente utilizada, onde o doente apresenta sintomatologia ou não responde apropriadamente à terapia atual; e a proativa, onde os doentes se encontram em remissão clínica (158).

O método reativo consiste na determinação das concentrações de agentes anti-TNF $\alpha$  e dos seus anticorpos neutralizantes, quando um doente apresenta sintomatologia. Deve ser efetuado quando suspeita de perda de resposta ou devido a uma reação proveniente destes anticorpos, uma vez que o seu desenvolvimento encontra-se relacionado com uma perda de resposta secundária e, em conjunto com uma concentração reduzida de fármaco, está associado a uma falha terapêutica (153,157).

Todavia, estudos com agentes anti-TNF $\alpha$  demonstraram um aumento de eficácia quando utilizada a monitorização proativa (159). É um método promissor, uma vez que pode ser utilizado desde o início da terapêutica implementada, com o objetivo de evitar ou minimizar a perda de resposta (153), podendo adicionalmente melhorar a segurança e relação custo-efetividade da mesma (159).

Um dado a ter em conta é o facto de se verificar que doentes que apresentam perda de resposta primária a um medicamento biológico, como agentes anti-TNF $\alpha$ , demonstram ser menos predispostos a alcançar indução de remissão com fármacos de segunda linha, como o Vedolizumab e o Ustekinumab (150).

### **V.I. Segurança da Terapêutica Biológica**

Embora a eficácia dos medicamentos biológicos seja já algo evidente e comprovado por variados estudos, o mesmo não se verifica relativamente à segurança dos mesmos. A utilização destes fármacos torna-se por vezes um impasse, uma vez que dados relativos ao seu perfil de segurança são escassos (160).

Entre medicamentos biológicos (Infliximab, Adalimumab, Golimumab e Vedolizumab), estes foram avaliados numa meta-análise e revisão sistemática realizada em 2016, não se verificaram diferenças consideráveis entre os perfis de segurança dos fármacos nomeados (160).

Existem várias causas, relacionadas com a terapêutica biológica, que podem levar a toxicidade, entre elas: o risco de desenvolver infeções, graves e oportunistas, neoplasias e imunogenicidade, esta já abordada anteriormente. Todavia, é de realçar que nem toda a toxicidade pode ser referente à terapia biológica mas também a terapias concomitantes (161).

### **V.I.I. Infeções**

O risco aumentado de infeção é uma preocupação já existente associada ao tratamento com fármacos corticosteróides e imunomoduladores. No entanto, os fármacos biológicos parecem elevar este risco e encontram-se associados a infeções como a tuberculose e outras infeções oportunistas (161). Referente a tratamento com os agentes anti-TNF $\alpha$ , parece existir também um aumento de risco de infeção viral nomeadamente a reativação do vírus varicela zoster, hepatite B crónica viral e citomegalovírus, apesar deste último apresentar resultados pouco evidentes (162).

Existem alguns fatores de risco que podem propiciar o desenvolvimento de infeções, entre os quais: a atividade de doença moderada a grave, tratamento com analgésicos narcóticos,

tratamento com prednisolona (163); administração concomitante de terapia biológica e imunossupressora, comorbilidades, desnutrição e idade do doente, e exposição a agentes patogénicos (164).

Num estudo efetuado em doentes com DC seguidos durante 5 anos, verificou-se um desenvolvimento superior de infeções em doentes tratados com Infliximab. Contudo, possuíam uma DC grave, o que levou à adição de terapias imunossupressoras concomitantes (163).

Foi demonstrado, numa meta-análise e revisão sistemática realizada em 2016, que em doentes que foram tratados com fármacos biológicos, não se verificou um aumento de infeções graves existindo no entanto um aumento de infeções oportunistas, estando incluída a tuberculose, de forma equivalente para os agentes anti-TNF $\alpha$  e o Vedolizumab (165).

Numa outra meta-análise e revisão sistemática, que englobou entre outros fármacos, todos os biológicos descritos, não foi verificada uma maior incidência de infeções graves de uma terapia em relação a outra. Não foi também verificado um risco aumentado em terapia biológica e imunossupressora concomitante comparativamente com a monoterapia (166).

Os dados e estudos relativos à maior incidência de infeções derivado da utilização de fármacos biológicos parecem não ser consensuais, para os agentes anti-TNF $\alpha$  e para o Vedolizumab, apesar de este demonstrar um perfil de segurança consideravelmente mais seguro (167). Quanto ao Ustecinumab, apesar de este aparentar não aumentar o risco de desenvolvimento de infeções, carece de mais investigação (168).

A relação entre a incidência de infeções graves e oportunistas e as diferentes classes de fármacos biológicos requerem ainda alguma evidência e por essa razão torna-se necessário mais dados a longo prazo e com qualidade (169).

### **V.I.II. Neoplasias**

O desenvolvimento de neoplasias derivado ao uso a longo prazo de fármacos biológicos é uma preocupação de grande destaque (161). Sabe-se que os doentes com DII, apresentam um risco superior de desenvolver neoplasias quando comparados com a população geral. Este risco está associado não só à presente inflamação crónica intestinal, ou das vias biliares, encontrando-se relacionados o cancro colorectal, anal, linfoma intestinal, adenocarcinoma intestinal e colangiocarcinoma (170); como também à terapia com fármacos imunomoduladores, como as tiopurinas, existindo também neoplasias associadas como a leucemia mieloide aguda, linfomas, cancros da pele e trato urinário (164,170).



Se nas neoplasias os fármacos biológicos e imunomoduladores aparentam diminuir o risco da sua ocorrência, por apresentarem propriedades anti-inflamatórias, o mesmo não se verifica no segundo tipo de neoplasias, dado que pelo seu mecanismo de ação influenciar o sistema imunitário, apresentam potencial para desencadear o processo de carcinogénese (170).

Num estudo efetuado na população dinamarquesa, foram acompanhados durante 3,7 anos doentes com DII, por forma a averiguar se existia relação entre a terapêutica com agentes anti-TNF $\alpha$  e o risco de desenvolvimento de neoplasias, o que não foi demonstrado (171).

Também num estudo realizado na população suíça, verificou-se que de um modo geral, não se verificou um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, sendo contudo necessário analisar os diferentes tipos de neoplasias individualmente. Verificou-se um risco aumentado referente ao linfoma, não se verificando o mesmo para o cancro colorectal, como seria expectável. Neste estudo ainda foram identificados dois riscos associados ao desenvolvimento cancerígeno: a idade do doente e a descontinuação de tratamento com fármacos imunomoduladores (172).

Relativamente à associação entre estes fármacos e o risco aumentado de desenvolver cancro, tal não se verificou nesta meta-análise e revisão sistemática, contudo há que ter em conta as limitações acerca destes dados obtidos (165).

O potencial carcinogénico associado à terapêutica biológica não se encontra ainda totalmente claro e esclarecido. O conhecimento desta relação torna-se essencial para a decisão clínica e por isso é estritamente necessário a realização de novos estudos, programa de registos e avaliações de farmacovigilância de modo a compreender a real influência desta terapêutica no âmbito da carcinogénese (161).

## **V.II. Custos da Terapêutica Biológica**

Pelo facto de a DII se tratar de uma patologia crónica, com tratamento complexo recorrendo muitas vezes a diferentes esquemas terapêuticos por forma alcançar e manter a remissão clínica, os doentes tipicamente necessitam de efetuar terapêutica ao longo da sua vida (173). Além de crónica, esta doença apresenta características que podem contribuir para uma maior carga financeira, como a extensão, localização e manifestações extraintestinais (174). Deste modo, a DII é considerada uma das cinco doenças gastrointestinais com maior carga financeira a nível de tratamento (175).

Previamente à introdução dos medicamentos biológicos, os principais custos nesta doença estavam associados às intervenções cirúrgicas e a hospitalizações. Após o início da sua

utilização, a necessidade de recorrer às opções anteriores referidas têm diminuído, e por isso passaram a ser os fármacos aqueles que contribuem de forma mais marcante para as despesas do tratamento (173). Além disso, são mais dispendiosos que os medicamentos na terapêutica convencional (175). Segundo um grande estudo realizado em países europeus, verificou-se que os custos totais diretos em saúde no primeiro ano após diagnóstico por doente foram de 5942 euros para a DC e 2753 euros para a CU (174). Dado que a prevalência da DII bem como a disponibilidade de medicamentos biológicos inovadores têm vindo a aumentar, o custo desta terapêutica pode tornar-se insustentável economicamente, sendo necessário existirem recursos e uma gestão eficaz de modo a prevenir este desfecho (175,176).

A utilização destes medicamentos e a otimização da sua utilização ainda não é algo claro e evidente, sendo por isso necessário compreender a relação custo-efetividade desta nova terapêutica, de modo a que os doentes tenham acesso a todas e às melhores opções de tratamento, sem que exista compromisso financeiro. Assim, as avaliações económicas têm por objetivo comparar as opções terapêuticas existentes, relacionando o benefício clínico com os custos de um tratamento completo, em todos os estadios da patologia (174,176).

Nos doentes que apresentam DII grave ou que não responderam apropriadamente à terapêutica convencional, a utilização de fármacos biológicos demonstrou ser consideravelmente rentável e de forma tendencial quando comparados com a cirurgia (177). Na DC grave verificou-se que a terapêutica biológica mostrou ser rentável na indução da remissão, quando comparada com a terapêutica convencional, não se verificando o mesmo quando comparada com a intervenção cirúrgica. Para a CU, ficou demonstrado que para o tratamento de agudizações da doença, o tratamento é também rentável. Contudo, nem sempre os medicamentos biológicos demonstraram possuir uma boa relação custo-efetividade, comparativamente à terapêutica convencional, como no caso da DC e da CU moderada e relativamente à manutenção da remissão, uma vez que os resultados não mostraram ser evidentes (173). Ainda assim, pode vir a verificar-se uma relação custo-efetividade positiva quando estes fármacos são utilizados em terapêutica de manutenção, se utilizados durante um período de tempo reduzido e estabelecido (175).

Uma das grandes falhas na literatura prende-se com o facto da relação custo-efetividade entre medicamentos biológicos ainda não se revelar algo claro e concreto (173). Todavia, existem alguns estudos que tentam realizar esta análise. Como exemplo, verificou-se que previamente ao aparecimento de biossimilares do Infliximab, era o Adalimumab a opção mais custo-efetiva. Após a sua introdução, constatou-se que os medicamentos biossimilares demonstraram ser mais

rentáveis (176). Outro exemplo está relacionado com a utilização do Vedolizumab e Ustekinumab após a falha terapêutica dos agentes anti-TNF $\alpha$ . Apesar da sua avaliação farmacoeconómica ser dúbia devido à escassez de estudos, estes fármacos aparentam ser mais rentáveis nesta situação particular, apresentando o Vedolizumab resultados mais favoráveis (178).

Deste modo, apesar de se verificar que a utilização de terapêutica biológica demonstra efeito e benefício clínico, tratam-se de medicamentos muito dispendiosos, não sendo considerados rentáveis sobretudo enquanto terapêutica de manutenção de remissão. Vários são os fatores que podem impactar no futuro a relação custo-efetividade desta classe farmacológica como a avaliação dos custos indiretos e a utilização de medicamentos biossimilares (175). Contudo, por estes últimos serem economicamente mais favoráveis, existe a probabilidade de existir um maior uso desta terapêutica, podendo originar novamente uma alteração do perfil económico da DII (174).

As avaliações económicas poderão então ser um auxílio na identificação de estratégias terapêuticas por forma a proporcionar uma melhor utilização da terapêutica biológica (175). Todavia, ainda existem várias lacunas na literatura que dificultam este potencial auxílio, como exemplos: a não inclusão dos custos indiretos nas análises económicas, encontram-se estes relacionados com as perdas de produtividade relacionadas com a doença, dado que muitas vezes o doente deixa de possuir capacidade para trabalhar e/ou estudar e também de executar outras tarefas como voluntariado (173,179); e o estudo da relação custo-efetividade aquando da substituição de um medicamento de referência para o seu biossimilar (176).

## **CAPÍTULO IV: O FUTURO DA TERAPÊUTICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

A introdução da terapêutica biológica no fim dos anos 90 mostrou ser promissora relativamente ao controlo da sintomatologia desta patologia complexa, à melhoria da qualidade de vida destes doentes, sendo que a sua utilização poderia alterar o curso desta doença. Contudo, devido às perdas de resposta primárias e secundárias, ao perfil de segurança destes fármacos e o contínuo estudo relativo à etiologia da DII, houve necessidade de se investigar novos fármacos, demonstrando estes potencial no tratamento desta doença (180).

Assim, na tabela a seguir apresentada, encontram-se alguns dos medicamentos promissores em desenvolvimento para o tratamento da DII:

**Tabela 1** – *Medicamentos de classes farmacológicas distintas a serem atualmente desenvolvidos para o tratamento da DII. Legenda: Mad-CAM1 – molécula de adesão celular de mucosa; JAK – Janus cinases; PDE – fosfodiesterase; SMAD – mothers against decapentaplegic homolog; S1P – esfingosina 1-fosfato.*

Fármaco	Tipo	Mecanismo de Ação	Alvo Terapêutico	DII	Ref.
<b>MEDI2070</b>	Anticorpo monoclonal	Inibidores IL- 12 e IL-23	Anti IL-23 (p19)	DC	(181)
<b>Risancizumab</b>	Anticorpo monoclonal		Anti IL-23 (p19)	DC	(180,181)
<b>Guselcumab</b>	Anticorpo monoclonal		Anti IL-23 (p19)	DC / CU	
<b>Bracizumab</b>	Anticorpo monoclonal		Anti IL-23 (p19)	DC	(180,182)
<b>Miricizumab</b>	Anticorpo monoclonal		Anti IL-23 (p19)	DC / CU	(180)
<b>Etrolizumab</b>	Anticorpo monoclonal	Inibidores de Integrinas	Anti Integrina $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$ ( $\beta 7$ )	DC / CU	(180,182)
<b>SHP-647</b>	Anticorpo monoclonal		Anti Mad-CAM 1	DC / CU	(180)
<b>Tofacitinib</b>	Molécula (Oral)	Inibidor da JAK	Inibidor JAK 1 e JAK 3	DC	(182,183)
<b>Filgotinib</b>	Molécula (Oral)		Inibidor JAK 1	DC / CU	(181–183)
<b>Upadacitinib</b>	Molécula (Oral)		Inibidor JAK 1	DC / CU	
<b>Apremilast</b>	Molécula (Oral)	Inibidor da PDE 4	PDE 4	UC	(182,183)
<b>Mongersen</b>	Molécula (Oral)	Inibidor da SMAD 7	Oligonucleótido antisense SMAD 7	UC	(180)
<b>Ozanimod</b>	Molécula (Oral)	Modulador do Recetor S1P	S1P <sub>1</sub> e S1P <sub>5</sub>	DC / CU	(181–183)
<b>Etrasimod</b>	Molécula (Oral)		S1P <sub>1</sub> , S1P <sub>4</sub> e S1P <sub>5</sub>	UC	(180,183)

No caso do Tofacitinib (pertencente a uma nova classe farmacológica, os inibidores das Janus Cinase), este já foi autorizado pela EMA no ano de 2018 para o tratamento da CU ativa, moderada a grave após falha ou intolerância à terapêutica convencional e/ou biológica (184). Este medicamento faz parte das designadas pequenas moléculas, que tem despertado novamente o interesse para o tratamento da DII, encontrando-se algumas já em desenvolvimento e referenciadas na tabela anterior. Esta nova classe apresenta vantagens a serem consideradas como: a administração ser efetuada por via oral; poderem ser utilizados em doentes com risco de complicações de origem infecciosa e não desencadearem imunogenicidade. Todavia, apresenta também desvantagens como a menor especificidade, prováveis interações medicamentosas e não se encontrarem estudadas nem demonstradas a relação custo-efetividade e a melhor adesão à terapêutica (183).

Além dos medicamentos referidos, existem ainda outras alternativas terapêuticas a ser exploradas, como: tratamento com Vitamina D; alteração da dieta; estimulação nervosa; tratamento com células estaminais, em doentes com DC fistulizante, restabelecimento do microbioma através de, por exemplo, transplantação fecal (181,185).

Não só o aparecimento de novos fármacos contribuirão para uma nova era no tratamento da DII. A personalização da terapêutica é um recente conceito que visa a alcançar a melhor opção de tratamento para um determinado doente, quer no início do mesmo ou após perda de resposta a prévio. Para isso, pretende-se que sejam alcançados objetivos como a redução de efeitos secundários e custos associados e a otimização da terapêutica selecionada. Este conceito está implicado em todo o curso do tratamento por forma a monitorizar a atividade da doença, evitar potenciais complicações, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao doente (186). Associada à personalização da terapêutica encontra-se a mudança dos objetivos do tratamento da DII. Estes deixaram então de se focar somente no controlo da sintomatologia, pretendendo alcançar parâmetros mais concretos relacionados com a cicatrização da mucosa intestinal (*Treat-To-Target*). Assim, foram apresentados pela Organização Internacional para o estudo da DII alvos terapêuticos para a DC e também para a CU, como a remissão endoscópica, histológica e de biomarcadores, normalização dos hábitos intestinais alterados (187).

A terapêutica biológica continua a ser uma pilar no tratamento da DII, sobretudo nas formas mais graves da mesma. Com a permanente evolução dos agentes biológicos e da sua otimização, a chegada de novas classes farmacológicas e a personalização da terapia, adivinha-se um futuro próspero no tratamento da desafiante DII (110).

**CAPÍTULO V: O PAPEL DO FARMACÊUTICO  
NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Os farmacêuticos são a classe de profissionais de saúde que demonstra e ambiciona estar cada vez mais acessível ao doente e à comunidade. Deste modo, é também interveniente em diversas fases da terapêutica onde se encontram envolvidos medicamentos que requerem um cuidado especial e apresentam custos dispendiosos, como é o caso dos utilizados na DII (188).

Previamente ao início do tratamento com medicação biológica, o doente deve ser investigado e rastreado segundo parâmetros abordados anteriormente. Por isso, um dos deveres que o farmacêutico assume é o de confirmar se tal investigação e rastreio foram efetuados e se os resultados são favoráveis ao início do tratamento. Tem também uma intervenção crucial na monitorização ao longo de todo o tratamento com os fármacos dispensados, por forma a vigiar e prevenir infeções e outras complicações futuras (189).

O seu papel é fundamental no que concerne à educação do doente com DII e é onde o farmacêutico pode ter um grande impacto na gestão desta patologia. Vários são os aspetos onde o farmacêutico pode fornecer o seu auxílio:

- i. Na dosagem e frequência de administração;
- ii. Acerca da técnica de administração: nos fármacos onde o doente tem autonomia na administração é fundamental que a faça de forma correta. A escolha e a gestão do local de administração, como proceder caso ocorra uma reação no local de injeção (alterar o local da injeção e/ou aplicar gelo prévia e posteriormente à mesma), são informações que podem ser fornecidas;
- iii. Na informação acerca do risco aumentado de infeção que estes doentes possuem e medidas para evitar a sua ocorrência, nomeadamente a necessidade da vacinação;
- iv. Na gestão das expectativas relativas ao tratamento selecionado e adotado, tendo sempre o cuidado de realçar a importância da adesão;
- v. Das condições de armazenamento deste tipo de medicamentos e cuidados a ter na eliminação de materiais corto-perfurantes (188);
- vi. Na importância da comunicação entre doente e profissionais de saúde, sobretudo caso se verifique um agravamento da situação clínica, risco de complicações ou dúvidas relativas à medicação (189).

Contudo, o papel do farmacêutico não se esgota nos aspetos relacionados com o medicamento. Não só deve mostrar-se disponível para aconselhar acerca de medidas não farmacológicas, dado o papel relevante da nutrição e a prática de exercício físico; como para esclarecer dúvidas relacionadas com terminologia médica, uma vez que esta linguagem nem



sempre é acessível a todos os doentes; mostrar-se alerta não só relativamente ao estado psicológico e à saúde mental dos doentes, que, como anteriormente discutido, estes fatores têm um grande impacto na qualidade de vida do mesmo; como também numa fase de pré-diagnóstico, onde pode ser necessário reencaminhar para os devidos cuidados de saúde especializados, por forma a realizar-se um correto diagnóstico, doentes que recorrem à farmácia com o objetivo de obter tratamento para a sintomatologia muitas vezes inespecífica característica da DII (189).

## **CONCLUSÕES**

A DII é uma doença de grande relevância e expressão a nível mundial, com uma prevalência crescente também em países em desenvolvimento. Derivado ao seu valor impactante na qualidade de vida do doente, torna-se necessário compreender mais claramente os mecanismos pela qual esta doença atua, por forma a desenvolver fármacos mais eficazes e seguros.

A terapêutica pode tornar-se complexa, tal como a própria doença. Existem diferentes classes de fármacos disponíveis, como os considerados convencionais e os biológicos, sendo a necessidade de intervenção cirúrgica também uma opção, muitas vezes utilizada em último recurso. A adoção de diferentes esquemas terapêuticos está sempre dependente do doente e das suas características intrínsecas, do tipo e atividade de doença que apresenta, bem como das *guidelines* e informação disponível sem esquecer a experiência inerente ao clínico.

No que concerne à terapêutica biológica, foco desta monografia, esta demonstrou ser um marco na história do tratamento da DII. O seu desenvolvimento foi possível através do estudo e descoberta de novos componentes envolvidos, como exemplo o papel da genética. Deste modo, surgiram fármacos eficazes com diferentes mecanismos de ação, permitindo preencher algumas falhas terapêuticas até então existentes, melhorando de forma gratificante a vida destes doentes. Todavia, o papel dos medicamentos biológicos e o seu uso ainda não é consensual. São tradicionalmente reservados após falha ou intolerância à terapêutica convencional, ou seja, numa abordagem *step-up*. No entanto, tem-se verificado que a utilização destes fármacos em fases iniciais da doença, sobretudo com atividade moderada a grave, mostram resultados clínicos benéficos, como a cicatrização da mucosa intestinal num período consideravelmente reduzido, sem necessidade de utilização de corticosteróides. Esta estratégia, designada de *top-down*, começa a surgir recomendada em *guidelines* mais recentes, não sendo ainda prática clínica habitual. Deste modo, ainda não é claramente evidente qual o momento de introdução mais apropriado destes fármacos na terapêutica da DII.

Adicionalmente, muitos dos receios da sua utilização estão associados à segurança dos mesmos. Existem preocupações consideráveis que, de forma teórica, se encontram associados aos medicamentos biológicos, como o desenvolvimento de neoplasias. É urgente compreender a verdadeira associação que existe entre estes riscos e o uso destes fármacos pois podem condicionar a decisão dos clínicos e consequentemente o sucesso ou complicações da condição patológica dos doentes.

Embora a eficácia e o benefício clínico desta terapia seja algo comprovado, estes parâmetros tornam-se menos claros quando é necessário decidir entre qual das classes disponíveis de

medicamentos biológicos é a mais adequada para determinado doente. Esta é uma grande lacuna que não diz apenas respeito à eficácia mas também em termos da segurança. Tipicamente, os agentes anti-TNF $\alpha$  são utilizados em primeiro lugar quando é implementada este tipo de terapêutica, o Vedolizumab (inibidor de integrinas) em segunda linha e o Ustekinumab (inibidor das IL-23 e IL-12) em terceira linha. Contudo, devido ao seu perfil de segurança aparentemente mais seguro, seria até pertinente a sua utilização em primeira linha. Tal não se verifica por algumas razões: primeiramente, os agentes anti-TNF $\alpha$  são moléculas mais antigas e com as quais os clínicos já têm alguma experiência na prescrição e resultados em termos de tratamento; segundo, a escassez de estudos avaliando a eficácia e segurança do Vedolizumab e Ustekinumab em primeira linha; terceiro, e talvez o mais importante, não existem, até à data estudos que comparem de forma direta todos estes fármacos nestes parâmetros.

Outra questão associada aos medicamentos biológicos são os seus elevados custos, que tornam muitas vezes limitante o acesso desta terapia em vários países. De modo a solucionar esta problemática, desenvolveram-se os medicamentos biossimilares, encontrando-se já disponíveis os fármacos biossimilares do Infliximab e Adalimumab. No entanto, os receios existentes para os medicamentos biológicos originais, agravam-se quando se tratam dos medicamentos biossimilares, sobretudo referentes à segurança. Ainda assim, os custos dispendiosos desta terapêutica não devem ser motivo para impedir o acesso a esta medicação, pois demonstram melhorar a qualidade de vida destes doentes e além disso, a longo prazo esta terapia pode vir a ser economicamente favorável uma vez que a necessidade de hospitalização e intervenções cirúrgicas serão reduzidas.

Relativamente ao futuro desta terapêutica, este revela ser desafiante e promissor. Em desenvolvimento encontram-se novos medicamentos biológicos que visam a colmatar as falhas terapêuticas ainda existentes, sem esquecer as novas moléculas que poderão ter algum destaque no tratamento da DII. Caminha-se para a era da terapêutica individualizada, onde a cicatrização da mucosa e outros parâmetros concretos serão os novos objetivos de tratamento, sendo auxiliados por metodologias como a monitorização terapêutica proactiva. Os clínicos devem dotar-se de toda e mais completa informação, de modo a ponderar de forma consciente todos os riscos e benefícios, por forma a tomar as melhores opções relativas ao tratamento a implementar, tendo sempre em conta o papel fulcral que o doente deverá ter nesse processo. Quanto ao farmacêutico, é responsável por assegurar que o doente, centro da sua profissão, é possuidor de toda a informação necessária ao sucesso da gestão da sua doença, devendo adotar por isso uma postura proactiva, disponível e dotada de conhecimento.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2007;42:16–25.
2. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(5):341–8.
3. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:101–11.
4. Ashton JJ, Mossotto E, Ennis S, Beattie RM. Personalising medicine in inflammatory bowel disease - current and future perspectives. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):56–69.
5. Zhang Y-Z, Yong-Yu L. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91–9.
6. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw*. 2017;17(1):25–40.
7. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(7):390–407.
8. Ye BD, McGovern DPB. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(10):1091–107.
9. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357(j2083):1–15.
10. Gastroenterology A. Inflammatory Bowel Disease at AGMG [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://www.agmg.com/digestive-health/crohns-disease-colitis%0A>
11. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627–40.
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
13. Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979–86.
14. Corridoni D., Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Lett*. 2014;161(2):231–5.
15. Abraham C; Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. NIH Public Access. 2009;361(21):2066–78.
16. Arseneau KO, Tamagawa H, Pizarro TT, Cominelli F. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:508–12.
17. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27.
18. Li J, Glover SC. Innate Lymphoid Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(6):415–21.
19. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019;30(1):1–10.

20. Noronha AM, Liang Y, Hetzel JT, Hasturk H, Kantarci A, Stucchi A, et al. Hyperactivated B cells in human inflammatory bowel disease. *J Leukoc Biol.* 2009;86(4):1007–16.
21. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(1):1–20.
22. Miyoshi J, Chang EB. The Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Transl Res.* 2017;179:38–48.
23. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:599–608.
24. Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2010;16(34):4264–71.
25. Coskun M. Intestinal Epithelium in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med.* 2014;1(24):1–5.
26. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et al. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):39–49.
27. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6296–317.
28. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313–21.
29. Sheila B, Love BL. Management of patients with inflammatory bowel disease: current and future treatments. *Pharm J.* 2017;9(3):1–24.
30. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53.
31. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: The old and the new. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(4):321–6.
32. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21.
33. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(1):79–94.
34. Crohn's Foundation & C. Overview of Ulcerative Colitis [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ulcerative-colitis/overview>
35. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014;7(1):113–20.
36. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB, Boberg M, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(3):239–54.

37. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641–57.
38. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644–53.
39. Arora S, Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology. 1st ed. Huber S, editor. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease*. IntechOpen; 2016. 1–20 p.
40. Siew NC, Hai Yun S, Nima H, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century : a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
41. Burish J, Munkholm P. The epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942–51.
42. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Publ Gr*. 2015;12(12):720–7.
43. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
44. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.e4.
45. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(4):322–37.
46. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
47. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1506–15.
48. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol drug Saf* 2010; 2010;19(5):499–510.
49. Skrautvol K, Naden D. Tolerance Limits, Self-understanding, and Stress Resilience in Integrative Recovery of Inflammatory Bowel Disease. *Holist Nurs Pract*. 2017;31(1):30–41.
50. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-walus A, et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-analyses — Part II Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-analyses — Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966–976.
51. Jedel S, Hood MM, Keshavarzian A. Getting Personal: A Review of Sexual Functioning, Body Image, and their Impact on Quality of Life in IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):923–38.
52. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-analyses — Part



- I. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(4):742–51.
53. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):1–7.
54. Ishak WW, Pan D, Steiner AJ, Feldman E, Mann A, Mirocha J, et al. Patient-Reported Outcomes of Quality of Life, Functioning, and GI/Psychiatric Symptom Severity in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):798–803.
55. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(10):1281–6.
56. Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(6):467–73.
57. Pittet V, Vaucher C, Froehlich F, Burnand B, Michetti P, Maillard MH, et al. Patient self-reported concerns in inflammatory bowel diseases: A genderspecific subjective quality-of-life indicator. *PLoS One.* 2017;12(2):1–16.
58. Plevinsky JM, Greenley RN, Fishman LN. Self-management in patients with inflammatory bowel disease : strategies , outcomes , and integration into clinical care. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;6(9):259–67.
59. Elkjaer M, Moser G, Reinisch W, Durovicova D, Lukas M, Vucelic B, et al. IBD patients need in health quality of care ECCO consensus. *J Crohn's Colitis.* 2008;2(2):181–8.
60. Van der Eijk I, Vlachonikolis IG, Munkholm P, Nijman J, Bernklev T, Politi P, et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(4):392–8.
61. Taylor KM, Irving PM. Optimization of conventional therapy in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(11):646–56.
62. Cross RK, Farraye FA. IBD Management: State of the Art in 2018. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(11):1–20.
63. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, Fonseca MTC, Bonfá G, Nardini V, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian J Med Biol Res.* 2015;48(2):96–107.
64. Römken TEH, Gijssbers K, Kievit W, Hoentjen F, Drenth JPH. Treatment Targets in Inflammatory Bowel Disease : Current Status in Daily Practice. 2016;25(4):465–71.
65. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1827–37.
66. Nielsen OH, Munck LK. Drug Insight: Aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(3):160–70.
67. Ali Sohrabpour A, Malekzadeh R, Keshavarzian A. Current Therapeutic Approaches in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(33):3668–83.
68. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports.* 2011;63(3):629–42.

69. Nakase H. Optimizing the Use of Current Treatments and Emerging Therapeutic Approaches to Achieve Therapeutic Success in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019;1–13.
70. Irwin M, Rosenthal SR. Corticosteroids [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 5]. p. 2. Available from: [www.crohnscolitisfoundation.org](http://www.crohnscolitisfoundation.org)
71. Prantera C. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(2):137–56.
72. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
73. Irwin M, Rosenthal SR. Immunomodulators [Internet]. Crohn's and Colitis Foundation. 2018 [cited 2019 Aug 5]. p. 3. Available from: [www.crohnscolitisfoundation.org](http://www.crohnscolitisfoundation.org)
74. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1–2):125–31.
75. Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3146–52.
76. Kemp R, Dunn E, Schultz M. Immunomodulators in inflammatory bowel disease: An emerging role for biologic agents. *BioDrugs*. 2013;27(6):585–90.
77. Dubinsky MC. Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2004;39:1129–37.
78. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:589–97.
79. Benson A, Barrett T, Sparberg M, Buchman AL. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: A single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):7–12.
80. Irwin M, Rosenthal SR. ANTIBIOTICS [Internet]. 2018. p. 3. Available from: [www.crohnscolitisfoundation.org](http://www.crohnscolitisfoundation.org)
81. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. 2016;22(3):1078–87.
82. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–84.
83. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1620–33.
84. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Deus JR de, et al. Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal. *GEDII – Gr. GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal*. 2007. 1–237 p.
85. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(37):5941–50.

86. Sandborn W, TARGAN SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1592–608.
87. Irwin M, Rosenthal SR. Biologics [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 14]. p. 1–4. Available from: [www.crohnscolitisfoundation.org](http://www.crohnscolitisfoundation.org)
88. Chan JCN, Chan ATC. Biologics and biosimilars: What, why and how? *ESMO Open*. 2017;2:1–3.
89. Patel PK, King CR, Feldman SR. Biologics and biosimilars. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(4):299–302.
90. Gecse KB, Khanna R, Van Den Brink GR, Ponsioen CY, Löwenberg M, Jairath V, et al. Biosimilars in IBD: Hope or expectation? *Gut*. 2013;62(6):803–7.
91. Ardizzone S, Porro GB. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253–86.
92. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: Practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537–45.
93. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(8):989–97.
94. Neurath MF. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:329–42.
95. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents – Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine*. 2016;101:56–63.
96. Adegbola SO, Sahnam K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19:21.
97. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):550–7.
98. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto. Norma da Direção-Geral da Saúde 068/2011. 2012.
99. Chebli JMF, Gaburri PD, Chebli LA, Ribeiro TC da R, Pinto ALT, Ambrogini Júnior O, et al. A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Med Sci Monit*. 2014;20:487–98.
100. EMA. Remicade - Resumo das Características do Medicamento. 2009.
101. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of Infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):645–60.
102. European Medicines Agency. European Public Assessment Report [Internet]. Table of all EPARs for human and veterinary medicines. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>
103. Wasan SK, Kane S V. Adalimumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;5(6):679–84.
104. EMA. Humira - Resumo das Características do Medicamento. 2009.
105. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel

- disease: Current trends and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2018;11:215–26.
106. EMA. Simponi- Resumo das Características do Medicamento. 2009.
  107. Greener T, Boland K, Steinhart AH, Silverberg MS. The unfinished symphony: Golimumab therapy for anti-tumour necrosis factor refractory Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(4):458–64.
  108. Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, et al. Characterization of Golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ . *MAbs*. 2010;2(4):428–39.
  109. Cunningham G, Samaan MA, Irving P. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;12(1756284818821266):1–8.
  110. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Mucosal Immunology*. 2018. 1558–1570 p.
  111. Raine T. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: Changing the game, or more of the same? *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(5):333–44.
  112. D'Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel diseases: From symptomatic control to mucosal healing. *Immunotherapy*. 2019;11(7):565–75.
  113. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, Vieth M, Ekici A, Neurath MF, et al. Effects of Anti-Integrin Treatment With Vedolizumab on Immune Pathways and Cytokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2018;9(1700):1–16.
  114. EMA. Entyvio - Resumo das Características do Medicamento. 2014.
  115. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):864–75.
  116. Takeda. Entyvio - Vedolizumab: Mechanism of Action [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.entyviohcp.com/mechanism-of-action>
  117. Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):185–96.
  118. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–45.
  119. EMA. Stelara - Resumo das Características do Medicamento. 2009.
  120. Deepak P, Loftus E V. Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: Design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3685–98.
  121. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: From theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):22–31.
  122. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis*. 2013;7(7):586–9.

123. Azevedo V, Dörner T, Strohal R, Isaacs J, Castañeda-Hernández G, Gonçalves J, et al. Biosimilars: considerations for clinical practice. *Considerations Med.* 2017;1:13–8.
124. Jacobs I, Singh E, Sewell KL, Al-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: An international cross-sectional survey. *Patient Preference Adherence.* 2016;10:937–48.
125. (EMA) EMA. Guideline on similar biological medicinal products. 2014;CHMP/437/0:1–7.
126. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações - Medicamentos biossimilares. *Infarmed.* 2016;(1):1–3.
127. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações - Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar. *Infarmed.* 2018;(5):1–3.
128. Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochodo E, et al. Guide to clinical practice guidelines: The current state of play. *Int J Qual Heal Care.* 2016;28(1):122–8.
129. NICE. Crohn's Disease: management. *NICE Clin Guidel.* 2019;ng129:22.
130. NICE. Ulcerative Colitis: management. *NICE Clin Guidel.* 2019;ng130:29.
131. Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, et al. Second Korean Guideline for the Management of Ulcerative Colitis. *Intest Res.* 2017;15(1):7–37.
132. EMA. Stelara - Assessment Report. 2019.
133. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Medicamentos Biológicos utilizados em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal - Linhas de tratamento e alternativas terapêuticas. *Infarmed.* 2019;1–2.
134. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(5):419–28.
135. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(4):394–409.
136. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165435:1–21.
137. Cholakpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291–302.
138. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201–14.
139. Eshuis EJ, Peters CP, Van Bodegraven AA, Bartelsman JF, Bemelman W, Fockens P, et al. Ten years of Infliximab for Crohn's disease: Outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1622–30.

140. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term Infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):201–11.
141. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D’Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn’s disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1236–47.
142. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, et al. Long-term benefit of Golimumab for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the PURSUIT-maintenance extension. *J Crohn’s Colitis*. 2018;12(9):1053–66.
143. Vermeire S, Loftus E V., Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of Vedolizumab for Crohn’s disease. *J Crohn’s Colitis*. 2017;11(4):412–24.
144. Loftus E V., Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohn’s Colitis*. 2017;11(4):400–11.
145. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):28–35.
146. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn’s disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65–77.
147. Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for crohn’s disease? *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–24.
148. Berg DR, Colombel J-F, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1896–1905.
149. D’Haens GR. Top-down therapy for IBD: Rationale and requisite evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:86–92.
150. Singh S, George J, Boland BS, Castele N Vande, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with Inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn’s Colitis*. 2018;12(6):635–43.
151. Dalal SR, Cohen RD. What to do when biologic agents are not working in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(10):657–65.
152. Volk N, Siegel CA. Defining failure of medical therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):74–7.
153. Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Biologic concentration testing in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1435–42.
154. Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: Immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - The role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1188–97.
155. Vermeira S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11(1756283X17750355):1–23.

156. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 2005;36(1):3–10.
157. Pallagi-Kunstár É, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Kui R, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , Infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):5031–5.
158. Hoseyni H, Xu Y, Zhou H. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Inflammatory Bowel Disease: An Answer to Optimized Treatment? *J Clin Pharmacol*. 2018;58(7):864–76.
159. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-1668.e3.
160. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(1):25–37.
161. D’Haens G. Risk and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2007;56(5):725–32.
162. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16014–9.
163. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with crohn’s disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409–22.
164. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis*. 2014;8(6):443–68.
165. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1385–97.
166. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1)(52):1–15.
167. Quezada SM, McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD therapy: the 2018 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(12):1183–91.
168. Borman ZA, Côté-Daigneault J, Colombel JF. The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(11):1101–8.
169. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):633–41.
170. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–801.

171. Andersen NN, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(23):2406–13.
172. Scharl S, Barthel C, Rossel JB, Biedermann L, Misselwitz B, Schoepfer AM, et al. Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: Frequency, Incidence and Risk Factors—Results from the Swiss IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):116–26.
173. Huoponen S, Blom M. A systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PLoS One.* 2015;10(12):1–23.
174. Pillai N, Dusheiko M, Maillard MH, Rogler G, Brüngger B, Bähler C, et al. The Evolution of Health Care Utilisation and Costs for Inflammatory Bowel Disease Over Ten Years. *J Crohns Colitis.* 2019;13(6):744–54.
175. Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, Pittet V. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2017;12(10):1–22.
176. Vasudevan A, Gibson PR, Van Langenberg DR. Systematic Review: Cost-effective Strategies of Optimizing Anti-tumor Necrosis and Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(9):1462–73.
177. Jean L, Audrey M, Beauchemin C. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018(7439730):1–14.
178. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(7):853–65.
179. Stawowczyk E, Kawalec P. Cost-effectiveness of biological treatment of ulcerative colitis-a systematic review. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(2):90–7.
180. Na S-Y, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2019;1–13.
181. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol.* 2018;53(5):585–90.
182. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018;11(6):1558–70.
183. Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs.* 2019;79(12):1321–35.
184. EMA. Xeljanz - Assessment Report. 2018.
185. Hvas CL, Bendix M, Dige A, Dahlerup JF, Agnholt J. Current, experimental, and future treatments in inflammatory bowel disease: a clinical review. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2018;40(6):446–60.
186. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11(1756283X17745029):1–15.
187. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE):



- Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
188. Mullican KA, Francart SJ. The role of specialty pharmacy drugs in the management of inflammatory diseases. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(11):821–30.
189. Bhat S, Khamo N, Abdou S, Hanson R, Khiani V, Stubbings J. The Pharmacist's role in biologic management for IBD in a health system - integrated practice model. *Am J Pharm Benefits*. 2015;7(5):215–20.

## **ANEXOS**

**A1. Tabela 2 - Citocinas com possível envolvimento na patogênese da Doença Inflamatória Intestinal. Adaptado de (94).**

<b>Citocinas</b>	<b>Origem na Mucosa</b>	<b>Possível papel na patogênese da Doença Inflamatória Intestinal</b>
<b>INF<math>\alpha</math> e <math>\beta</math></b>	Células Dendríticas	Promove a regeneração epitelial; Indução de células produtoras de IL-10.
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	Células Linfoides Inatas e Células T	Ativa macrófagos; Aumenta o processamento de antígenos; Induz a morte de células epiteliais.
<b>TNF</b>	Células Dendríticas, Células T e Macrófagos	Estimula a angiogênese e a produção de citocinas pró-inflamatórias; Induz a morte das Células Epiteliais; Ativa fibroblastos; Medeia a resistência as Células T à apoptose e induz a caquexia.
<b>IL-1</b>	Macrófagos e Neutrófilos	Estimula a produção de IL-6 pelos macrófagos; Ativa as Células Linfoides Inatas; Aumenta o recrutamento de Neutrófilos; Promove o desenvolvimento tumoral.
<b>IL-6</b>	Células T, Fibroblastos e Macrófagos	Induz a ativação de macrófagos; Recruta células imunitárias; Ativa as células T e previne a apoptose; Ativa proteínas de fase aguda; Induz a proliferação de células epiteliais e favorece o crescimento tumoral.
<b>IL-10</b>	Células T	Suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias por células apresentadoras de antígenos e células T; Induz a sinalização STAT3 nas células T reguladoras.
<b>IL-12</b>	Células Dendríticas e Macrófagos	Ativa Células Linfoides Inatas; Estimula a produção de citocinas do tipo Th1; Induz a diferenciação das células Th1 através da ativação via STAT4 nas células T.
<b>IL-13</b>	Células T e NKT	Induz alterações nas células epiteliais intestinais e na sua função barreira.
<b>IL-17A e IL-17F</b>	Células Linfoides Inatas e Células T	Induz efeitos anti e pró-inflamatórios na mucosa; IL-17A exerce funções pró-fibróticas.
<b>IL-18</b>	Células Dendríticas, Células Epiteliais e Macrófagos	Aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias.
<b>IL-21</b>	Células Th1	Recruta neutrófilos; Induz a produção de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 na mucosa e a secreção de metaloproteínas de matriz por fibroblastos; Favorece o desenvolvimento tumoral.
<b>IL-2</b>	Células Dendríticas, Células T $\gamma\delta$ e $\alpha\beta$ e Macrófagos	Induz proliferação de células epiteliais; Ativa a produção de péptidos antimicrobianos pelas células epiteliais; Favorece o desenvolvimento tumoral pela ativação da via STAT3.
<b>IL-23</b>	Células Dendríticas e Macrófagos	Aumenta a produção de TNF; Estabiliza o fenótipo das células efectoras Th17; Ativa células imunes da mucosa, como células T e macrófagos.
<b>IL-27</b>	Macrófagos	Exerce efeitos pró-inflamatórios induzindo a ativação das células T e da produção de citocinas tipo Th1; exerce efeitos anti-inflamatórios pelo bloqueio da expansão das células T e pela inibição da produção de citocinas pelos neutrófilos.
<b>IL-33</b>	Células Epiteliais e Miofibroblastos	Suprime a produção de citocinas do tipo Th1; Induz o influxo de neutrófilos.
<b>IL-35</b>	Células Dendríticas	Bloqueia a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células imunitárias da mucosa.
<b>IL-37</b>	Células Epiteliais	Suprime respostas imunitárias inatas da mucosa; Reduz a produção de TNF e IL-1 $\beta$ .

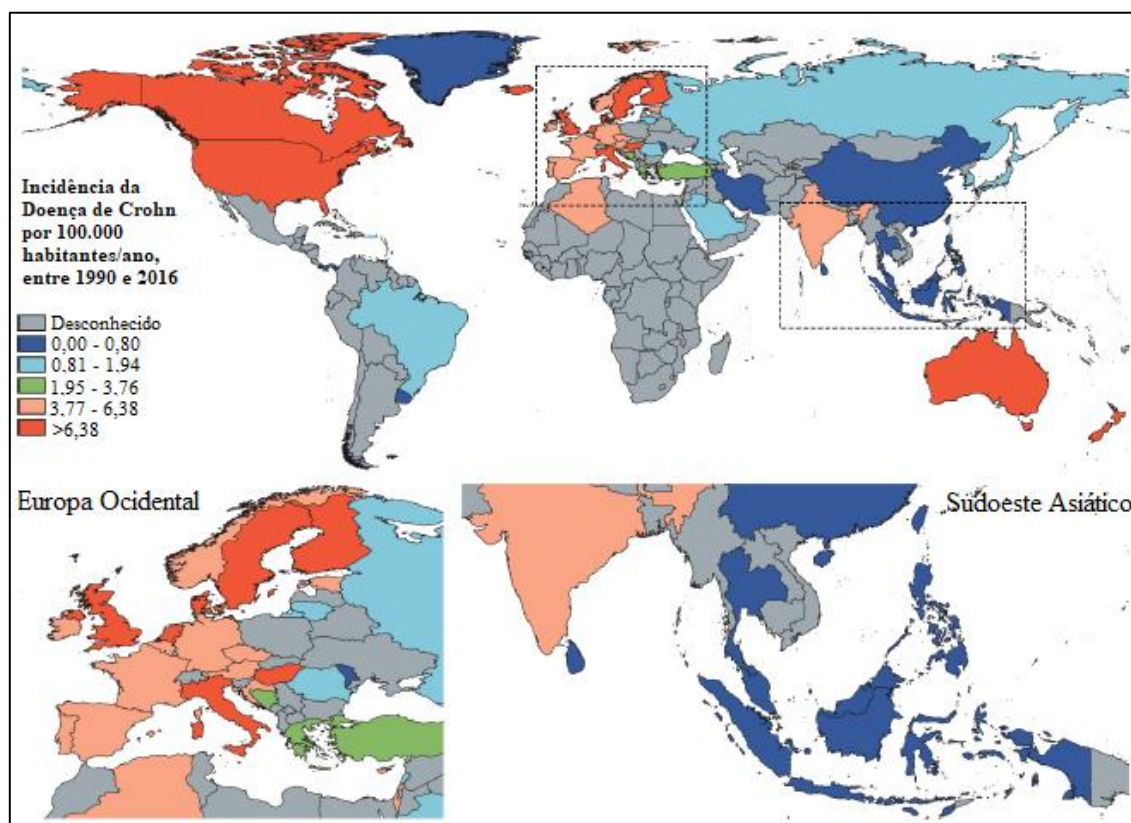
**A2.** Tabela 3 - Classificações de Viena, Montreal e Paris em relação à Doença de Crohn.

Adaptado de (30,32).

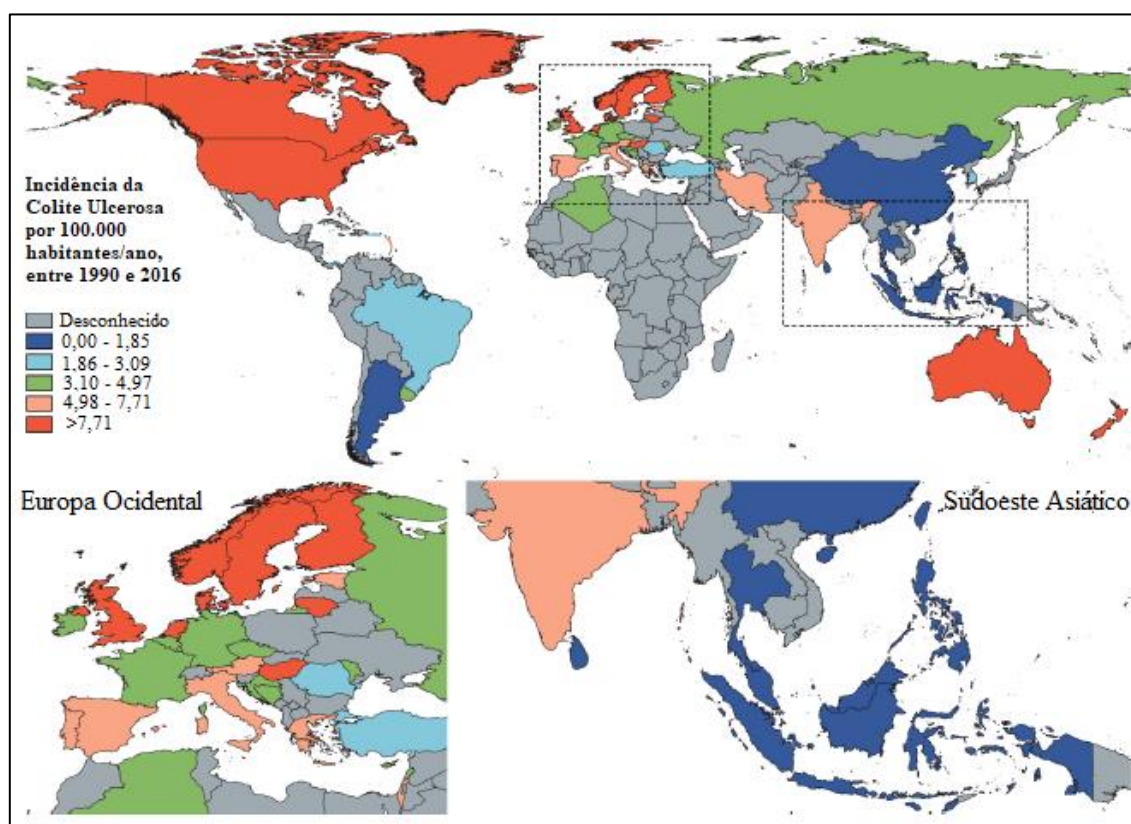
	Viena	Montreal	Paris
<b>Idade do Diagnóstico (A)</b>	<b>A1:</b> Abaixo dos 40 anos	<b>A1:</b> Abaixo dos 17 anos	<b>A1a:</b> Entre os 0 e os 9 anos
		<b>A2:</b> Entre os 17 e os 40 anos	<b>A1b:</b> Entre os 10 e os 16 anos
	<b>A2:</b> Acima dos 40 anos	<b>A3:</b> Acima dos 40 anos	<b>A2:</b> Entre os 17 e os 40 anos
			<b>A3:</b> Acima dos 40 anos
<b>Localização da região anatômica afetada (L)</b>	<b>L1:</b> Íleo	<b>L1:</b> Íleo terminal	<b>L1:</b> Terço distal do Íleo
	<b>L2:</b> Cólon	<b>L2:</b> Cólon	<b>L2:</b> Cólon
	<b>L3:</b> Íleo-Cólon	<b>L3:</b> Íleo-Cólon	<b>L3:</b> Íleo-Cólon
	<b>L4:</b> Tubo digestivo superior	<b>L4:</b> Doença isolada do tubo digestivo superior	<b>L4a:</b> Doença do tubo digestivo superior proximal ao Ligamento e Treitz
			<b>L4b:</b> Doença do tubo digestivo superior distal ao Ligamento de Treitz e proximal ao terço distal do Íleo
			Pode ser associada a L1-L3, se presente.
<b>Padrão Evolutivo da doença (B)</b>	<b>B1:</b> Não estenosante e não fistulizante	<b>B1:</b> Não estenosante e não fistulizante	<b>B1:</b> Não estenosante e não fistulizante
	<b>B2:</b> Estenosante	<b>B2:</b> Estenosante	<b>B2:</b> Estenosante
	<b>B3:</b> Fistulizante	<b>B3:</b> Fistulizante	<b>B3:</b> Fistulizante
		<b>p:</b> Doença Perianal  Pode ser associada a B1-B3, se presente.	<b>B2B3:</b> Doença estenosante e fistulizante  Presente no mesmo período de tempo ou em períodos diferentes.  <b>p:</b> Doença Perianal  Pode ser associada a B1-B3, se presente.
<b>Crescimento (G)</b>			<b>G0:</b> Sem evidência de atraso no crescimento
			<b>G1:</b> Atraso no crescimento

**A3.** Tabela 4 – Classificação de Montreal e Paris em relação à Colite Ulcerosa. Adaptado de (30,32).

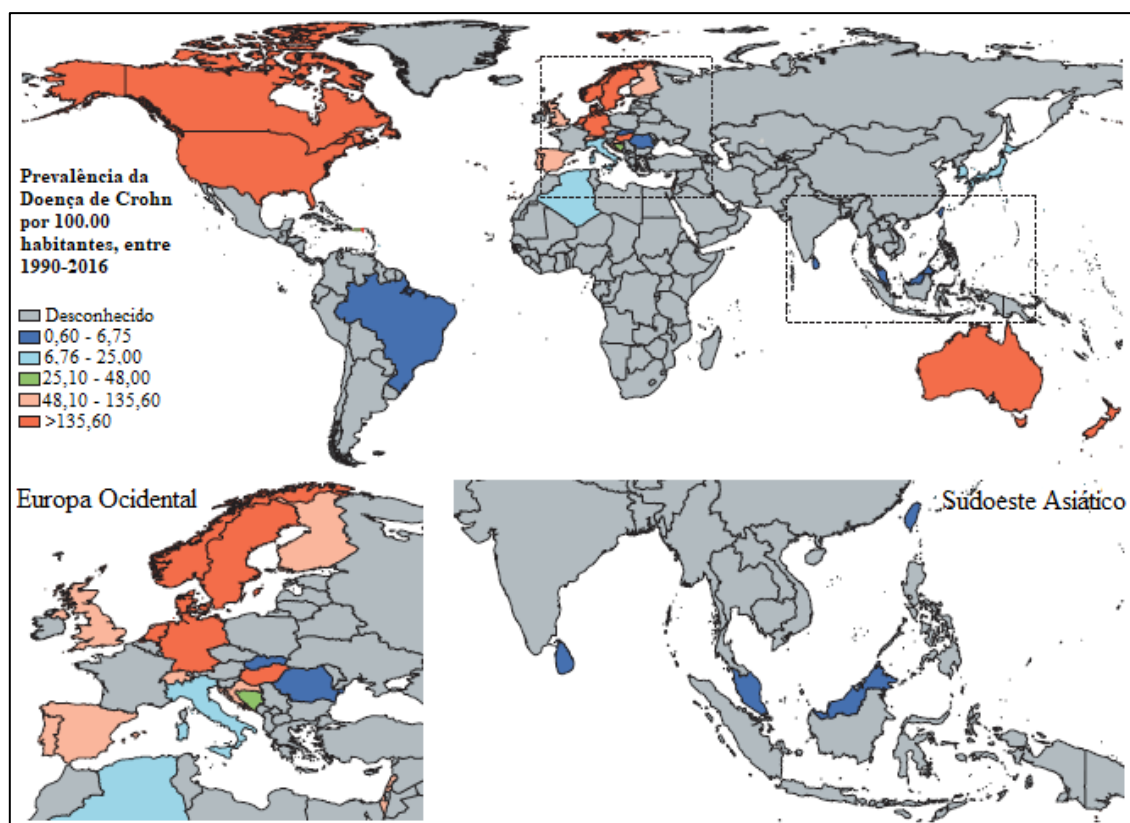
	Montreal		Paris	
Extensão (E)	E1: Proctite ulcerosa	Envolvimento limitado ao reto	E1: Proctite ulcerosa	
	E2: Colite ulcerosa esquerda ou colite ulcerosa distal	Envolvimento limitado à porção do colorectal distal à flexão esplénica	E2: Colite ulcerosa esquerda ou colite ulcerosa distal	
	E3: Pancolite ou colite ulcerosa extensiva	Envolvimento proximal à flexão esplénica	E3: Colite ulcerosa extensiva	
			E4: Pancolite	Envolvimento que se prolonga desde o reto até à porção proximal da flexão hepática
Gravidade (S)	S0: Remissão clínica	Assintomática	S0: Nunca grave	O Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica definiu Grave quando índice ≥ 65.
	S1: Leve	4 ou menos defecações/dia, com ou sem sangue.  Ausência de doença sistémica.  Marcadores inflamatórios normais.		
	S2: Moderada	Mais de 4 defecações/dia.  Sinais mínimos de toxicidade sistémica.	S1: Sempre grave  Presença de doença grave em qualquer período da história clínica do doente.	
	S3: Grave	Mínimo de 6 defecações com sangue/dia.  Pulsação ≥ 90 batimentos/min.  Temperatura ≥37,5°C.  Hg <10,5g/100 ml.  VSS ≥ 300 mm/h.		



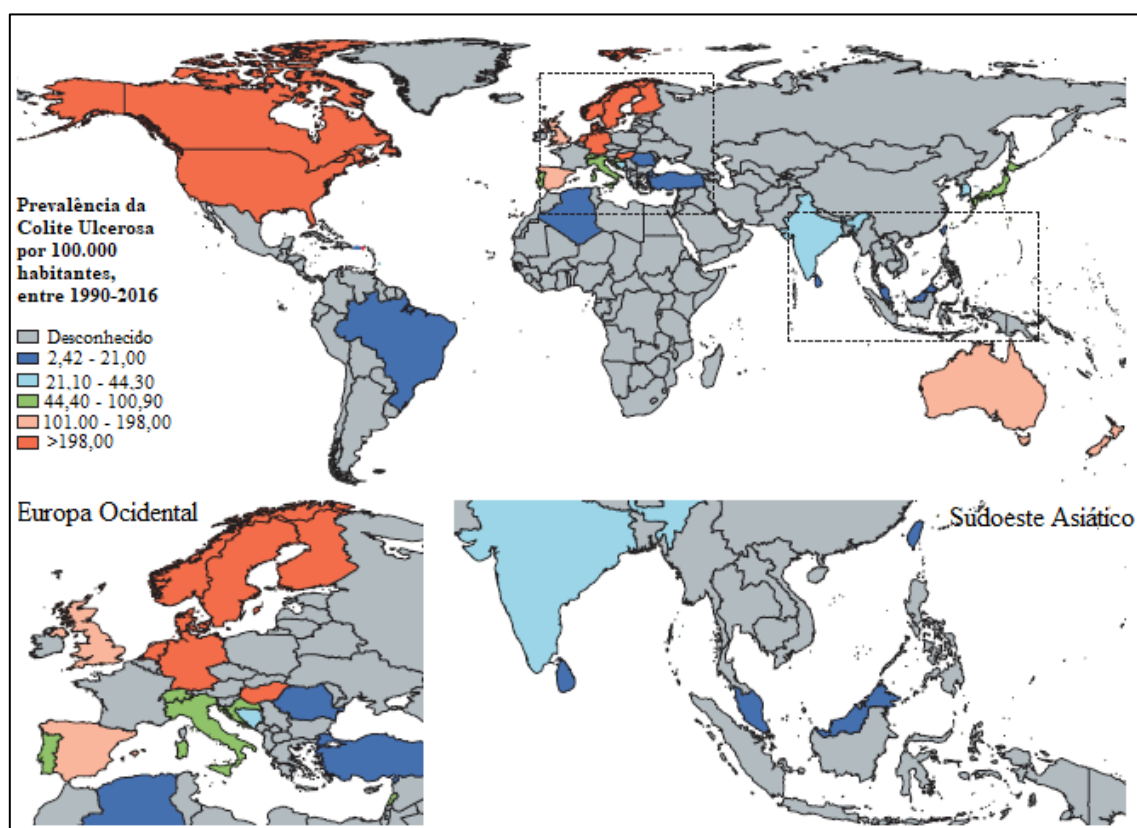
A.4. Figura 10 – Incidência Mundial da Doença de Crohn entre 1990 e 2016. Adaptado de (40).



A.5. Figura 11 – Incidência Mundial da Colite Ulcerosa entre 1990 e 2016. Adaptado de (40).

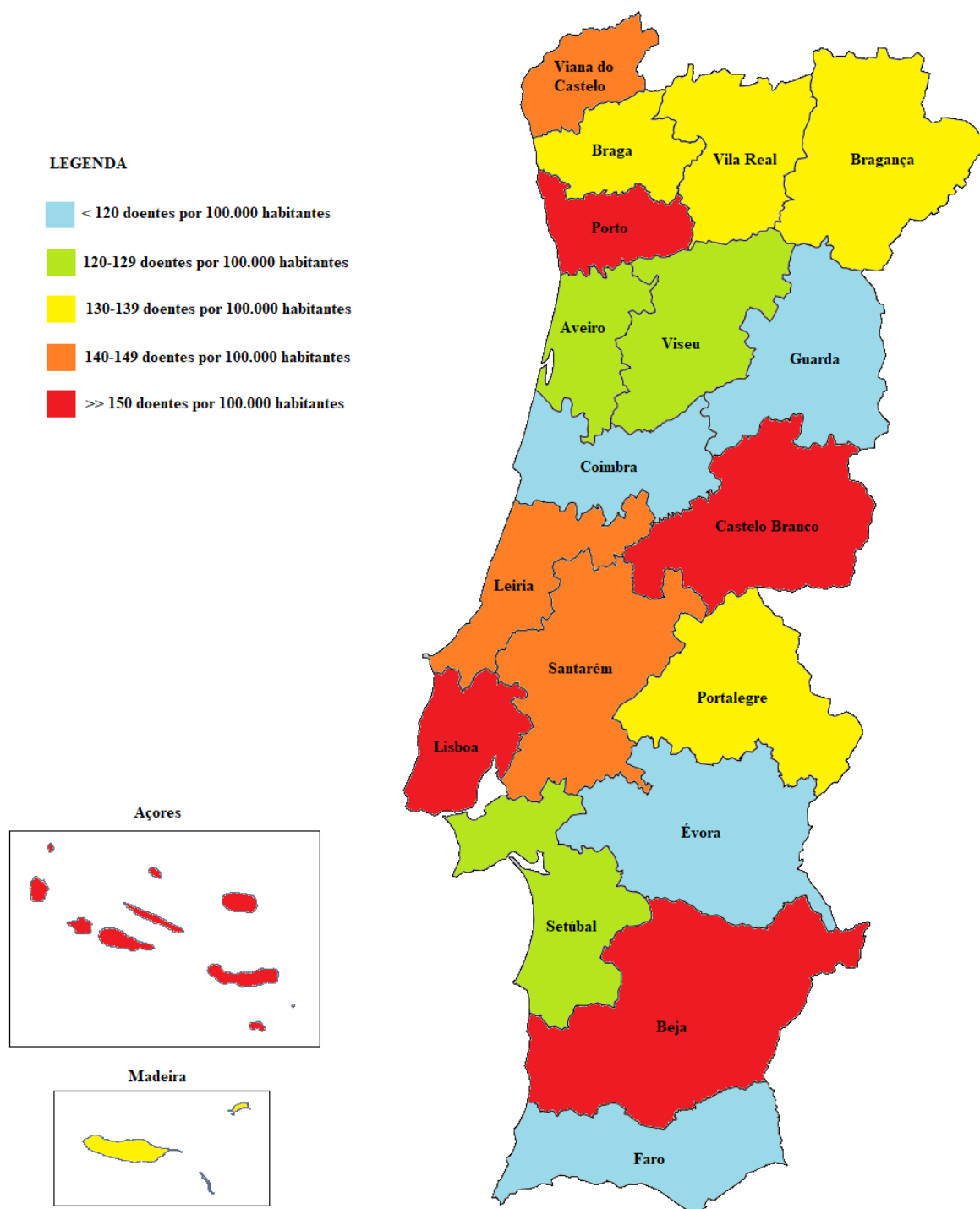


A.6. Figura 12 – Prevalência Mundial da Doença de Crohn entre 1990 e 2016. Adaptado de (40).



A.7. Figura 13 – Prevalência Mundial da Colite Ulcerosa entre 1990 e 2016. Adaptado de (40)





**A.8.** Figura 14 – Prevalência da Doença Inflamatória Intestinal nos 20 distritos portugueses no ano de 2007, estimada por um modelo fármaco-epidemiológico. Adaptado de (48).